Pharmacology Examination & Board Review

* أحدث الأدوية
* أكثر من 1000 سؤال على نمط الإمتحان الأمريكي مع الأجوبة و التعليقات
* امتحانان كاملان للتدريب و ذلك حب نموذج الإمتحان الأمريكي
* خيار الطالب الأول للامتحان و الدراسة

katzung & Trevor's

علم الأدوية

الإمتحان و مراجعة البورد

Anthony J. Trevor
Bertram G.Katzung
Susan B. M asters

علم الأدوية

الامتحان ومراجعة البورد

ترجمة وإعداد

مجموعة من الأطباء

دار المنجد - قسم النشر الطبي

Al Munajed Publishing - Medical Publishing Division

علم الأدوية. الامتحان ومراجعة البورد

دار المنجد - قسم النشر الطبي *Al Munajed Publishing – Medical Publishing Division*

دمشق . سورية . هاتف: 6338852 . فاكس: 6328223

صندوق بريد: 50305 . البريد الإلكتروني: munajed@mail.sy

غرافيك: حسان المنجد

الدعم العلمي والتقني: د. محمد فداء ممدوح الهاشمي

الإخراج الفني: رندة عودة

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿يرفع الله الذين آمنوا منكم والذين أوتوا العلم درجات والله بما تعملون خبير﴾

صدق الله العظيم

«اللهم أكرمنا بنور الفهم، وافتح علينا بمعرفة العلم، وسهّل أخلاقنا بالحلم، واجعلنا ممن يستمعون القول فيتبعون أحسنه».

الإهداء

إلى ضياء الحق ...

إلى من بعثه الله هدىً ورحمةً للعالمين ...

«سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم»



مقدمة المؤلف

بسم الله الرحمن الرحيم

لقد صمم هذا الكتاب ليساعد الطلاب في مراجعة علم الأدوية وفي الإعداد لكل من الدورات الامتحانية وفحوصات البورد، لقد تم مراجعة الطبعة السادسة بشكل دقيق لجعلها أكثر فائدة.

وكما في الطبعات الأولى تم المحافظة على المعايير الدقيقة المستعملة في هذا الكتاب كما هي واردة في كتاب: **Textbook of Basic & Clinical Pharmacology**

استخدمت العديد من الطرق الاستراتيجية لجعل هذه المراجعة أكثر فائدة:

أولاً: تم تجزئة الكتاب إلى مواضيع مستعملة في غالبية الدورات وأمهات الكتب، وإن غالبية الفصول التمهيدية الرئيسة (مثل فارماكولوجية الجملة العصبية الذاتية والعصبية المركزية) متكاملة مع العلوم الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية.

ثانياً: يظهر كل فصل من الكتاب بشكل واضح مجموعة من الأهداف التي تشكل تحدياً للطلاب أنفسهم خلال دراستها لهذا الكتاب.

ثالثاً: يزود كل فصل بمراجعة مصغرة لمادة البحث الرئيسة. لقد وضعت المحتويات الرئيسة لهذا الكتاب بناءً على تحليل دقيق لمحتويات فحوص البورد بالإضافة لدورات كليات الطب الرئيسة. كذلك تصور الجداول والمخططات الإيضاحية الفروع الرئيسة لكل مجموعة دوائية ورد ذكرها في الكتاب.

رابعاً: إن جداول أسماء الأدوية الهامة موجودة بكل فصل، ويعتبر تمييز اسم الدواء هاماً في فحوصات البورد والفحوص الفصلية. حيث أن تعلم الأسماء الدوائية يجعلها أكثر فائدة بتمييزها إلى أي مجموعة دوائية تنتمي.

خامساً: يتبع كل فصل بأسئلة ممارسة يليها قائمة من الإجابات والشرح. وكذلك تضخم أسئلة تحتاج لتحليل البيانات المعطاة في الجداول أو الأشكال. كذلك فإن غالبية الأسئلة هي من النوع الذي يحتاج إلى جواب واحد وذلك حسب النظام

المتبع في امتحان الـ USMLE. وكذلك توجد قصص في عشرين فصلاً مع أسئلة وإجابات تعطي الطالب مراجعة إضافية واختباراً تمهيدياً لأسئلة علم الأدوية السريري. وجزءٌ قليلاً من الأسئلة من النوع التصالبي. ويضم الملحق الثاني والثالث نموذجين امتحانيين، كل منهما يغطي كامل منهاج الأدوية. إن أكثر من 1150 سؤال (مع الإجابات) موجودة في هذا الكتاب.

سادساً: الملحق الأول عبارة عن قائمة بأسماء الأدوية الرئيسة التي ترد بشكل متكرر في أسئلة البورد والفحوص الفصلية مرافقة مع وصف مختصر لخصائصها الهامة. تساعد هذه الطريقة في التعليم أيضاً بشكل مفيد ومماثل لبطاقة التعليم للأدوية (Flash Card) وخصائصها التي ترد في الامتحانات بشكل كثير التواتر.

في الدراسة الدقيقة والمنضبطة من الأهمية متابعة مراجعة المبادئ الأساسية والمعلومات الرئيسة التي تم تعلمها سابقاً. لمساعدة الطلاب بعمل ذلك فلقد اشتملت غالبية الأبحاث على مهارات حفظية مؤلفة من مجموعة أسئلة مرتبطة بمعلومات أعطيت في الفصول السابقة. لقد صممت المهارة الحفظية لتذكر الطلاب بالمبادئ الأساسية التي تم مناقشتها في الفصول الأولى ولتسهل استيعاب المعلومات الدوائية.

يشتمل هذا الكتاب أيضاً على ملحق صغير عن الطرق الاستراتيجية التي تلخص الوسائل المتبعة لتوفير الوقت لدى مقاربة أي نوع من الأسئلة المتبعة في غالبية الامتحانات. نحن نوصي بأن يستعمل هذا الكتاب مرافقة مع كتاب وأسس وسريريات علم الأدوية (McGraw Hill 2001).

وإن الطالب الذي ينهي ويتم فهم كتاب علم الأدوية: الامتحان ومراجعة البورد سوف يحسن أداؤه بشكل كبير بحيث يتاح له فرصة أداء الامتحانات وسوف يمتلك قدرة ممتازة في علم الأدوية.

وبسبب أن هذا الكتاب قد تم تطويره بشكل مواكب لكتاب أسس وسريريات علم الأدوية، فهو يحتوي على شرح وتفسير للمؤلفين المساهمين في فصول هذا الكتاب. ونحن ندين بعظيم الامتنان لهؤلاء المساهمين ولزملائنا الآخرين ولطلابنا الذين تعلمنا منهم غالبية ما نعرفه حول التعليم.

مقدمة عامة

بسم الله الرحمن الرحيم

توجهت الجهود منذ عدة سنوات باتجاه تعريب الطب الذي شكل خطوة ناجحة في تخريج أطباء على قدر كبير من القدرة والكفاءات.

إن علم الأدوية من العلوم الطبية الهامة جداً لكل من الطبيب الممارس وطلاب الطب، لأنه يعتبر منطلقاً أساسياً في المعالجة الطبية الناجمة لمختلف الحالات المرضية التي تواجه الأطباء.

يشهد علم الأدوية (الفارماكولوجي) تطوراً سريعاً لمواجهة التحديات المرضية الحديثة التي لا تزال تعصف بالبشرية دون وجود علاج شاف لها.

لذلك نثمن عالياً هذا العمل المميز الذي يتيح فرصة الإطلاع ومعرفة أسس وسريريات علم الأدوية بما فيها التطورات الحديثة التي شهدها في هذا المجال وأخيراً نرجو الله عز وجل أن يكون هذا العمل رافداً من روافد مكتبتنا العربية الطبية ومساهماً في بناء الطبيب العربي المواكب لمستجدات العلوم الطبية والدوائية.

المحتويات

I. المبادئ الأساسية

II. الأدوية العصبية الذاتية

III. الأدوية القلبية الوعائية

IV. الأدوية ذات التأثير الهام على العضلات الملساء

VIII. أدوية المعالجة الكيميائية

IX. علم السموم

X. مواضيع خاصة

الجزء I : مبادئ أساسية

مقدمة 1

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- التنبؤ بالسهولة النسبية لنفوذية حمض أو أساس ضعيف وذلك انطلاقاً من معرفتك لقيمة pK_a الدواء و pH الوسط.
- تعداد ومناقشة الطرق الشائعة لإعطاء وطرح الدواء.
- رسم المخططات التي تبين المستويات الدموية للدواء بالنسبة للزمن، وذلك للأدوية التي تخضع للإطراح من الدرجة صفر ولتلك التي تخضع للإطراح من الدرجة الأولى.

احفظ التعاريف التالية:

الجدول 1-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
علم الأدوية	دراسة التفاعلات المتبادلة بين المواد الكيميائية الأجهزة العضوية الحية
الأدوية	مواد تؤثر على الأجهزة العضوية الحية، وذلك على المستوى الكيميائي (الجزيئي)
مستقبلات الأدوية	المكونات الجزيئية للجسم يتفاعل معها الدواء ليحدث تأثيراته
علم الأدوية السريري	دراسة الأدوية المستخدمة لتشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها
علم السموم	دراسة التأثيرات الغير مرغوب فيها للمواد الكيميائية على الجسم، وهو يعتبر جزءاً من علم الأدوية. وبالإضافة لدراسة التأثيرات الضارة للمواد الدوائية العلاجية على الأشخاص فإن علم السموم يتعامل أيضاً مع التأثيرات التي تحدثها الملوثات الصناعية والسموم الطبيعية بنوعيها العضوي واللاعضوي وغيرها من المواد الكيميائية الأخرى وذلك على الكائنات الحية الأخرى وعلى البيئة
دراسة فعل العقاقير (التأثيرات الفارماكوديناميكية) Pharmacodynamics	دراسة أفعال الدواء على الجسم، ويشمل ذلك التفاعل مع المستقبلات، ظاهرة الجرعة - الاستجابة. و آليات التأثير العلاجية والسمية للأدوية
الحرائك الدوائية Phormocokinetics	دراسة أفعال الجسم على الدواء، ويشمل ذلك الامتصاص، التوزع، الاستقلاب، والإطرح. إن التخلص من الدواء يمكن أن يتم إما بواسطة استقلابه أو إطراحه. إن الـ biodisposition هو مصطلح يستخدم أحياناً لشرح عمليات الاستقلاب والإطراح

بعض المفاهيم:

A. طبيعة الأدوية:

1. **الوزن الجزيئي (molecular weight (MW**: يتراوح حجم الأدوية الشائع استخدامها من 7MW (الليثيوم) إلى أكثر من 50.000 MW (الأنزيمات الحالة للخثرة). إلا أن غالبية الأدوية لها أوزان جزيئية تتراوح بين 100 و1000.
2. **الروابط ما بين الأدوية والمستقبلات**: ترتبط الأدوية بالمستقبلات عبر العديد من الروابط الكيميائية. وهذه الروابط تشتمل على الروابط التساهمية covalent bonds القوية جداً (والتي عادةً ما ينجم عنها أفعال لا عكوسة)، والروابط الكهربائية الساكنة وهي أضعف نوعاً من سابقتها (مثلاً الرابطة ما بين الشاردة الموجبة والسالبة)، والروابط الأضعف من ذلك بكثير (وهي الرابطة [illegible] وجينية، رابطة فان دير فالس van der waals، والروابط الكارهة للماء hydrophobic bonds).

B. **حركة الأدوية في الجسم:** متى يصل الدواء إلى مستقبلاته ويُحدث تأثيره الحيوي، فإن على جزئي الدواء (وليكن مثلاً مركب بنزوديازيبيني) إن ينتقل من مكان إعطائه (مثلاً السبيل الهضمي) إلى مكان تأثيره (الدماغ).

1. **النفوذية Permeation:** إن النفوذية هي حركة جزئيات الدواء إلى وضمن البيئة الحيوية. وهي تشتمل عدة عمليات أهمها:

a. **الانتشار في الماء:** وهو حركة الجزئيات عبر المسافات المائية الخارج خلوية والداخل خلوية. وتحتوي أغشية معظم الشعريات الدموية على مسامات صغيرة مملوءة بالماء تسمح بالانتشار المائي للجزيئات التي تصل بحجمها إلى حجم البروتينات الصغيرة وذلك ما بين الدم والمسافة خارج الخلوية. إن هذه العملية تتم بصورة منفعلة Passive وفقاً لقانون فيك Fick (انظر لاحقاً).

b. **الانتشار في الدسم:** هو حركة الجزيئات عبر الأغشية الدسمة وغيرها من البنى الدسمة.

C. **النقل عبر حوامل خاصة:** يمكن للأدوية أن تنقل عبر الحواجز بواسطة آليات تتيح نقل مواد داخلية المنشأ متشابهة مثل حوامل الأحماض الأمينية في الحاجز الدموي الدماغي وحوامل الأحماض الضعيفة في الأنبوب الكلوي. وعلى عكس الانتشار المائي والدسم، فإن النقل عبر الحوامل لا يخضع لقانون فيك وهو ذو سعة محددة. إن المثبطات الانتقائية لهذه الحوامل يمكن أن تكون ذات قيمة سريرياً، فمثلاً يستخدم البروبنسيد لزيادة إطراح حمض البول في حالة النقرس وذلك لأنه يثبط نقل حمض البول، كما يثبط أيضاً نقل البنسلين وغيرها من الحموض الضعيفة. إن الجزيئات الناقلة من عائلة البروتين السكري P (والتي عرفت سابقاً على أنها أحد أسباب المقاومة على أدوية السرطان) قد وجدت مؤخراً في ظهارية السبيل الهضمي ويبدو أنها مسؤولة عن طرد أدوية معينة إلى اللمعة المعوية.

d. **الإلتقام الخلوي واللفظ الخلوي:** يحدث الإلتقام الخلوي عبر الارتباط بمركبات خاصة (مستقبلات). على أغشية الخلايا، ومن ثم يصار إلى إدخال المواد عبر انغماد تلك المنطقة من الغشاء. ثم يتم تحرير مكونات الحويصل الناتج إلى سيتوبلاسم الخلية. ويتيح الإلتقام الخلوي دخول مواد كيميائية كبيرة جداً أو مواد غير منحلة بالدسم. فعلى سبيل المثال يمكن لجزئيات كبيرة مثل الببتيدات إن تدخل الخلايا عبر هذه الآلية. وإن المواد الأصغر حجماً والقطبية مثل فيتامين B_{12} والحديد ترتبط مع بروتينات نوعية (B_{12} مع العامل الداخلي والحديد مع الترانسفرين)، وتدخل هذه المركبات الخلايا بهذه الآلية. أما اللفظ الخلوي فهو العملية العكسية، أي لفظ المواد المحاطة ضمن الغشاء خارج الخلية.

2. **قانون فيك في الانتشار:** يتنبأ قانون فيك Fick's law بسرعة حركة الجزيئات عبر حاجز ما، ويستخدم لحساب هذه السرعة كل من مدروج التركيز ($C_1 - C_2$) ومكافئ النفوذية للدواء ومساحة وسماكة الغشاء الحاجز، كمايلي:

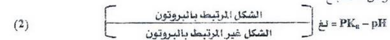
$$\text{السرعة} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{مكافئ النفوذية}}{\text{السماكة}} \times \text{المساحة} \qquad (1)$$

إن انتشار الدواء يكون أسرع عندما يتم في أعضاء ذات سطح واسع مثل الأمعاء الدقيقة منه عندما يتم في أعضاء ذات سطوح امتصاص صغيرة كالمعدة مثلاً. كما أن امتصاص الدواء يكون أسرع عندما يتم من أعضاء ذات حواجز غشائية رقيقة كالرئة منه عندما يتم عبر حواجز سميكة كالجلد مثلاً.

3. **حلولية الأدوية في الماء والدسم:**

a. **الانتشار في الماء:** إن قابلية انحلال الدواء في الماء غالباً ما تعتمد على الشحنة الكهربائية الساكنة للجزئي (درجة تشرده، أو قطبيته). وذلك لأن جزئيات الماء تتصرف كثنائيات أقطاب وهي تنجذب إلى جزئيات الدواء المشحونة مشكلة غلافاً مائياً حولها. وعلى العكس من ذلك فإن قابلية انحلال الجزئي في الدسم تتناسب عكسياً مع مقدار شحنته.

b. **الانتشار عبر الدسم:** إن العديد من الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة. لذلك فإن pH *الوسط* تحدد كمية الجزء المشحون (المتشرد) من الجزئيات نسبةً للجزء غير المشحون (غير متشرد). وإذا ما علم كل من pK_a للدواء وpH الوسط، فإنه يمكننا أن نتنبأ بكمية الجزيئات المشحونة وذلك باستخدام معادلة هندرسن - هسلباخ:



$$\text{لغ} \left[\frac{\text{الشكل المرتبط بالبروتون}}{\text{الشكل غير المرتبط بالبروتون}} \right] = PK_a - pH \qquad (2)$$

إن هذا الشكل من المعادلة يمكن تطبيقه على كل من الحموض والأسس.

c. **تشرد الحموض والأسس الضعيفة:** تصبح الأسس الضعيفة مشردة وبالتالي أكثر قطبية وأكثر انحلالاً في الماء عندما تترافق مع شوارد الهيدروجين، أما الحموض الضعيفة فهي تكون غير متشردة وبالتالي أقل انحلالية في الماء عندما تترافق مع شوارد الهيدروجين.

وإن المعادلات التالية تلخص لنا هذه الحقائق:

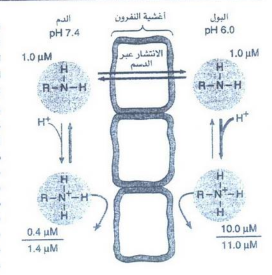
	RNH_3^+	⇔	RNH_2	+	H^+
(3)	**أساس ضعيف مترافق مع شوارد الهيدروجين (مشحون، وأكثر قابلية للانحلال في الماء)**		**أساس ضعيف غير مترافق مع شوارد الهيدروجين (غير مشحون، وأكثر قابلية للانحلال في الدسم)**		**شاردة الهيدروجين**

	RCOOH	⇔	$RCOO^-$	+	H+
(4)	**حمض ضعيف مترافق مع شوارد الهيدروجين (غير مشحون وأكثر قابلية للانحلال بالدسم)**		**حمض ضعيف غير مترافق مع شوارد الهيدروجين (مشحون، وأكثر قابلية للانحلال في الماء)**		**شاردة الهيدروجين**

تصبح علاقة هندرسن - هيسلباخ هامة سريرياً عندما نحتاج لتسريع اطراح الأدوية عبر الكلية كما في حالة تناول جرعة زائدة مثلاً. إن معظم الأدوية يتم رشحها عبر الكبه الكلوية دون قيود، إلا أن الأدوية المنحلة في الدسم سرعان ما يعاد امتصاصها من البول الذي يجري في الأنبوب البولي. وعندما يتناول المريض جرعة زائدة من دواء هو عبارة عن حمض ضعيف، فإننا يمكن أن نسرع من انطراحه عبر قلونة البول، بإعطاء البيكربونات مثلاً. والسبب يكمن في أن الحمض الضعيف يتفكك إلى شكله المشحون والقطبي في المحلول القلوي، وهذا الشكل لا يمكنه أن ينتشر بسهولة عائداً من الأنبوب الكلوي إلى الدم. وبالعكس، يمكننا تسريع طرح أساس ضعيف عبر تحميض البول، مثلاً عبر إعطاء كلور الأمونيوم (الشكل 1-1).

C. **امتصاص الأدوية:**

1. **طرق إعطاء الدواء:** عادة ما تدخل الأدوية إلى الجسم من أمكنه بعيدة عن النسيج أو العضو المستهدف وبالتالي فهي تحتاج لأن تنقل بواسطة الدوران إلى مكان التأثير المستهدف. ولكي يدخل الدواء إلى الدوران فإنه يجب أن يمتص من مكان إعطائه (ما لم يحقن الدواء مباشرة في الدوران الدموي) إلى الدوران الدموي. وتعتمد سرعة ونسبة الامتصاص على طريقة إعطاء الدواء. وحقيقة الأمر أن الجزء الذي يمتص من بعض الأدوية إلى الدوران قد لا يكون إلا جزءاً صغيراً فقط من الجرعة المعطاة عندما



الشكل 1-1: إن الاحتجاز (Trapping) هي طريقة لتسريع انطراح الدواء. ولأن الشكل غير المشرد ينتشر بثبات عبر الحواجز الدسمة للنفرون، فإن هذا الشكل سيتوازن وقد يصل إلى تراكيز متساوية بمين الدم والبول، أما الشكل المتشرد فلن يتم له ذلك وإن تشكل شوارد الهيدروجين سوف يتم في الدم والبول وفقاً لمعادلة هندرسن - هسلباخ. ولقد استخدم pyrimethamine هنا كمثال وهو حمض ضعيف تبلغ قيمة pK_a له 7. وفي قيمة pH مماثلة لتلك التي يتمتع بها الدم، فإن 0.4 ميكرومومل فقط من الأصناف المترافقة مع شوارد هيدروجين سوف تتوفر مقابل كل 1 ميكرومول من الشكل الغير مترافق مع شوارد هيدروجين. وإن التركيز الكلي في الدم سيكون إذاً 1.4 ميكرومول/ل فيما لو كان تركيز الشكل غير المترافق مع شوارد هيدروجين يساوي 1 ميكرومول/ل. أما في البول ذو pH التي تساوي 6، فإن 10 ميكرومول من الشكل المشرد غير قابل للانتشار سيكون موجوداً مقابل كل 1 ميكرومول من الشكل القابل للانتشار وغير مترافق مع شوارد هيدروجين ولذلك فإن التركيز البولي الكلي (11 ميكرومول/ل). قد يكون ثمانية أضعاف التركيز الدموي.

عندما يعطى عبر طرق معينة. وإن الكمية الممتصة مقسومة على الكمية المعطاة من الدواء تشكل ما يعرف **بالجاهزية الحيوية bioavailability** لهذا الدواء.

a. **الطريق الفموي:** إن الطريق الفموي هو الطريق الأكثر ملاءمةً للمريض، إلا أن امتصاص الدواء قد يكون أبطأ وأقل اكتمالاً مما لو أعطي هذا الدواء بالطرق الخلالية. وإن الأدوية المتناولة تكون عرضة إلى ما يسمى تأثير العبور ـ الأول **First-Pass effect**، والذي يستقلب به قدر كبير من الدواء في جدار الأمعاء وفي الكبد قبل أن يصل إلى الدوران الجهازي، ومن هنا تملك بعض الأدوية جاهزية حيوية منخفضة عندما تعطى عن طريق الفم.

b. **الطريق الوريدي:** يوفر الطريق الوريدي امتصاصاً آنياً وكاملاً (وحسب التعريف تكون جاهزيته الحيوية 100٪). إلا أنه يمكن لهذا الطريق أن يكون أكثر خطورة وذلك يعود إلى المستويات الدموية العالية في الدم فيما لو كان إعطاؤه سريعاً جداً.

c. **الطريق العضلي:** إن امتصاص الدواء من مكان الحقن العضلي غالباً (ولكن ليس دائماً) أسرع وأكثر اكتمالاً (وبالتالي جاهزيته الحيوية) مما يحدث لدى إعطاء الدواء فموياً. ويمكن بهذه الطريقة إعطاء حجوم كبيرة (مثلاً أكثر من 5 مل في كل إليه). وباستخدامنا لهذا الطريق فإننا نتجنب الاستقلاب بالعبور الأولي.

d. **الطريق تحت الجلدي:** يوفر الطريق تحت الجلد امتصاصاً أبطأ من الطريق العضلي. إلا أنه أقل ملائمة عندما نريد حقن جرعات بحجوم كبيرة على شكله دفعة bolus. كما أن هذه الطريقة تجنب استقلاب الدواء عبر تأثير المرور الأول.

e. **طريق باطن الخد وتحت اللسان:** يسمح طريق باطن الخد (في الجيب ما بين اللثة والوجنة). بالامتصاص المباشر إلى الدوران الوريدي الجهازي وبالتالي تجاوز الدوران الكبدي البابي وكذلك تجاوز الاستقلاب بالعبور الأولي. قد يكون هذا الطريق أما سريعاً أو بطيئاً.

f. **طريق المستقيم (التحاميل):** يوفر الطريق المستقيمي تجنباً جزئياً لتأثير العبور الأولي (ليس تاماً كما في الطريق تحت اللساني). ويفضل هذا الطريق على الطريقين تحت اللسان باطن الخد عندما نريد حقن كميات كبيرة من الدواء وكذلك لحقن الأدوية ذات الطعم غير المستساغ. ويمكن لبعض الأدوية أن تسبب تخريشاً كبيراً عندما تعطي عبر المستقيم.

g. **الاستنشاق:** في حالات الأمراض التنفسية يوفر الاستنشاق طريقاً يؤمن إيصال الدواء أقرب ما يمكن للنسيج الهدف. وغالباً ما يوفر هذا الطريق امتصاصاً سريعاً بسبب المساحة السنخية الكبيرة المتوفرة.

h. **التطبيق الموضعي:** يشتمل التطبيق الموضعي تطبيق الدواء على الجلد أو على الأغشية المخاطية للعين والأنف والحلق والطرق الهوائية والمهبل وذلك بغية الحصول على تأثير موضعي. وتتفاوت سرعة الامتصاص تبعاً لمنطقة التطبيق ولتركيبة الدواء، إلا أنها عادة ما تكون أبطأ من أي طريقة من الطرق التي ذكرت سابقاً.

i. **عبر الجلد Transdermal:** تعني تطبيق الدواء على الجلد ابتغاء تأثيراته *الجهازية*. وعادةً ما يكون الامتصاص بطيئاً جداً، إلا أننا نتجنب العبور الأولي.

D. توزع الأدوية:

I. **العوامل المؤثرة على توزع الدواء:** يعتمد توزع distribution الدواء إلى النسج على العوامل التالية:

a. **حجم العضو:** إن حجم العضو يحدد مدروج التركيز بين الدم وهذا العضو. فعلى سبيل المثال، يمكن للعضلات الهيكلية أن تأخذ كمية ضخمة من الدواء وذلك لأن التركيز في النسيج العضلي يبقى منخفضاً (وبالتالي يكون المدروج ما بين الدم وهذا النسيج مرتفعاً) ويبقى ذلك صحيحاً حتى بعد نقل كمية ضخمة نسبياً من الدواء، وكل هذا ناجم عن أن العضلات الهيكلية هي عضو كبير جداً. وعلى العكس من ذلك فإن الدماغ عضو أصغر وبالتالي فإن توزيع كميات أصغر من الدواء إليه فسترفع تركيز ذلك الدواء في هذا النسيج إلى مستوى يجعل مدروج التركيز بين النسيج الدماغي والدم صفراً، مما يمنع نسيج الدماغ من أخذ كميات أكبر من هذا الدواء.

b. **الصبيب الدموي:** إن الصبيب الدموي إلى النسيج عامل هام في تحديد سرعة التقاط الدواء، إلا أن الصبيب الدموي قد لا يؤثر على كمية الدواء في النسيج عند الوصول لحالة الثبات (Steady state). وكنتيجة لذلك، فإن النسج الغنية التروية (مثل الدماغ، القلب، الكليتين، الأعضاء الحشوية) سوف تحقق تراكيزاً أعلى للدواء في نسجها مما سيحدث في نسج الأعضاء قليلة التروية (مثل النسج الدسمة والعظم). وإذا ما تم إطراح الدواء بسرعة، فإن تركيزه في النسج قليلة التروية قد لا يرتفع أبداً إلى مستويات هامة.

c. **قابلية الانحلال:** إن قابلية انحلال الدواء في النسيج تؤثر على تركيز هذا الدواء في السائل خارج الخلوي المحيط بالأوعية الدموية. فإذا كان الدواء قابلاً للانحلال إلى درجة كبيرة في الخلايا، فإن تركيزه في المسافة خارج خلوية حول الأوعية سيكون أقل وبالتالي تسهل عملية انتشاره من الوعاء إلى النسيج في المسافة خارج وعائية. فعلى سبيل المثال، يكون محتوى بعض الأعضاء من الدسم كبيراً (الدماغ واحد

منـها). وبالتـالي فـإن هـذا العضـو بإمكانـه حـل تراكيـز عاليـة مـن الأدويـة المنحلـة بالدسم. ومن هنا فإن مخدراً شديد الذوبان في الدسم سوف ينتقل من الدم إلى النسيج الدماغي بشكل أكبر من انتقال دواء آخر ذو انحلالية أقل في الدسم.

d. **الارتباط Binding:** إن ارتباط الدواء مع جزئيات كبيرة في الدم أو في الحيز النسيجي سيعمل على زيادة تركيز الدواء في هذا الحيز. فمثلاً، يرتبط الوارفرين بقوة مع البومين البلاسما مما يحدد انتشار الوارفرين إلى خارج الحيز الوعائي. وعلى العكس من ذلك فإن الكلوروكين يرتبط بقوة مع بروتينات النسيج مما يسبب انخفاضاً كبيراً في تركيز الكلوروكين في البلاسما.

2. **حجم التوزع الظاهري:** إن الحجم الظاهري للتوزع (Vd) هو عامل هام في حركيات الدواء وهو يعكس العوامل السابقة والتي تحدد توزع الدواء في الجسم. ويربط Vd ما بين كمية الدواء في الجسم وتركيزه في البلاسما (انظر الفصل 3 والجدول 1-2).

E. **استقلاب الدواء:** يُنهي استقلاب الدواء تأثيره في بعض الأحيان. إلا أن التأثيرات الأخرى لاستقلاب الدواء هي هامة أيضاً. ويتم استقلاب بعض الأدوية حين تعطى فموياً قبل أن تدخل إلى الدوران الجهازي. ولقد تمت الإشارة مسبقاً إلى هذا الاستقلاب بالعبور الأولي First-pass metabolism على أنه أحد أسباب انخفاض التوافر الحيوي للدواء. وهناك أدوية أخرى تعطى على شكل طلائع أدوية prodrugs غير فعالة ويجب أن يتم استقلابها لتتحول إلى أدوية فعّالة. ثم هناك بعض الأدوية لا يتم استقلابها على الإطلاق وبالتالي لا يتم التخلص من تأثيرها إلا بعد إطراحها.

1. **الاستقلاب كآلية لإنهاء فعل الدواء:** يتم إنهاء فعل العديد من الأدوية (ومنها الفينوتيازينات) قبل أن تطرح وذلك لأنها تستقلب إلى مشتقات غير فعّالة بيولوجياً.

2. **الاستقلاب كآلية لتفعيل الأدوية:** إن طلائع الدواء Prodrugs (مثل ليفو دوبا، باراثيون) تكون غير فعالة عند إعطائها ويجب أن تستقلب في الجسم حتى تصبح فعالة. وأن العديد من الأدوية تكون فعالة عند إعطائها كما تكون مستقبلاتها فعّالة أيضاً. وكمثال على ذلك البنزوديازيبينات.

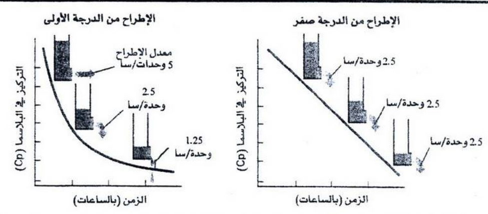
3. **التخلص من الدواء دون استقلابه:** هناك بعض الأدوية (مثل الليثيوم) لا تخضع لأي تعديل في الجسم وتستمر في ممارسة تأثيرها حتى تطرح في الجسم.

F. **التخلص من الدواء Elimination of drugs:** إن كلاً من الجرعة وسرعة التخلص من الدواء (وهو اختفاء الجزئي الفعّال من المجرى الدموي أو من الجسم) يحددان مدة تأثير معظم الأدوية. لذلك فإن معرفة تغير التركيز في البلاسما مع مرور الوقت أمر مهم في عملية التنبؤ بشدة ومدة تأثير معظم الأدوية. *ملاحظة:* إن التخلص من الدواء ليس له نفس معنى *إطراح الدواء excretion*: فالدواء يمكن أن يتم *التخلص* منه عبر استقلابه وذلك قبل فترة طويلة من إطراح الجزئيات من الجسم. كما أنه بالنسبة للأدوية ذات المستقلبات الفعالة (مثل ديازيبام) فإن التخلص من الجزئي الأم عبر استقلابه غير مرادف لإنهاء فعل الدواء termination of action. أما بالنسبة للأدوية التي لا يتم استقلابها، فإن طرح الدواء هو طريقة للتخلص منها. وهناك قلة من الأدوية ترتبط بشكل غير عكوس مع مستقبلاتها. وبالتالي فإن اختفاء هذه الأدوية من الدم لا يعني توقف فعل الدواء: وهذه الأدوية قد يكون لها أفعال مديدة جداً. فعلى سبيل المثال يتم تخليص مجرى الدم من phenoxybenzamine خلال ساعة أو أقل من إعطاءه، إلا أن تأثيره يدوم لمدة 48 ساعة، وهذا الدواء هو عبارة عن مثبط غير عكوس لمستقبلات ألفا الأدرينرجيه.

1. **التخلص من الدواء وفقاً لمبدأ الدرجة الأولى First-order elimination:** إن مصطلح *التخلص من الدواء وفقاً لمبدأ الدرجة الأولى* يعني أن سرعة التخلص من الدواء تتناسب طرداً مع تركيزه، أي أنه كلما كان التركيز أكبر كلما كانت كمية الدواء التي يتم التخلص منها أكبر في وحدة الزمن. ونتيجة لذلك ينقص تركيز الدواء في البلاسما بشكل أسّي exponentially مع مرور الزمن (الشكل 1-2، إلى اليسار). وهذه الأدوية تتميز بنصف عمر إطراحي **half-life of elimination** ثابت بغض النظر عن كمية الدواء في

الجدول 1-2: القيم الوسطية لبعض الأحجام الفيزيائية داخل جسم الإنسان البالغ.

الحيز	الحجم (لتر/كغ)
البلاسما	0.04
الدم	0.08
الماء خارج الخلايا	0.2
ماء الجسم الكلي	0.6
الدسم	0.2–0.35



الشكل 1-2: مقارنة بين الدرجة الأولى والدرجة صفر في التخلص من الدواء. فالنسبة للأدوية ذات المركبات من الدرجة الأولى (الشكل الأيسر)، فإن سرعة التخلص من الدواء تتناسب مع تركيزه. في حين مبدأ الدرجة صفر (الشكل الأيمن)، فإن السرعة تكون ثابتة ولا علاقة لها بالتركيز.

الجسم. وإن تركيز هذا الدواء في الدم سينخفض بمقدار 50% مع كل انقضاء لزمن يساوي نصف العمر الحيوي لهذا الدواء. وتبدي معظم الأدوية المستخدمة سريرياً حركيات الدرجة الأولى.

2. **التخلص من الدواء وفقاً لمبدأ الدرجة صفر:** يشير هذا المصطلح إلى أن سرعة التخلص من الدواء ثابتة بغض النظر عن التركيز (الشكل 1-2 الرسم الأيمن). وهناك قلة من الأدوية تصل آليات التخلص منها إلى حد الإشباع حتى بالتراكيز المخفضة للدواء في البلاسما. ونجد مثل هذه الحالة باستعمال الإيثانول (على مدى معظم مجال تركيزه البلاسمي) والفينيتوين والأسبرين بالتراكيز العلاجية العالية أو السمية.

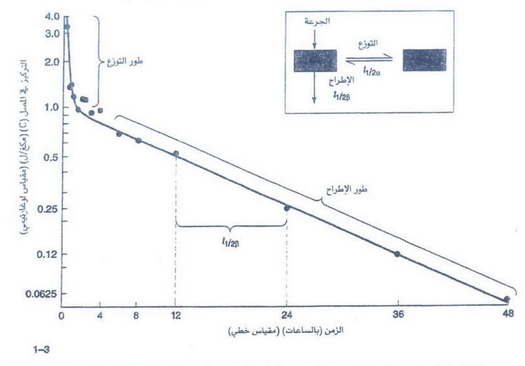
G. **نماذج الحرائك الفارماكولوجية:**

1. **التوزع عديد القطاعات:** بعد الامتصاص، تخضع العديد من الأدوية إلى طور توزع باكر يليه طور أبطئ للتخلص من الدواء. ويعبر عن ذلك رياضياً بنموذج القطاعين كما هو مبين في الشكل 1-3. (لاحظ أن كل طور مترافق مع نصف عمر مميز: $t_{1/2\alpha}$ للطور الأول، $t_{1/2\beta}$ للطور الثاني).
2. **التوزع وحيد القطاع:** هناك قلة من الأدوية تتصرف وكأنها تتوزع إلى قطاع واحد فقط (كما لو أنها محددة بالحيز الوعائي مثلاً). وهناك أدوية أخرى لها أنماط توزع أكثر تعقيداً تتطلب أكثر من قطاعين وتتطلب حساباً رياضياً دقيقاً.

أسئلة:

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أحضر طفل عمره 3 سنوات إلى قسم الإسعاف مباشرة عقب تناوله جرعة مفرطة من البروميثازين (مضاد هيستامين). إن البروميثازين هو أساس ضعيف تبلغ قيمه pK_a له 9.1، وهو قادر على دخول معظم النسج، بما فيها الدماغ. بالفحص الفيزيائي: سرعة القلب 100/د، ضغط الدم 60/110 ملم ز، وسرعة التنفس 20/د. في هذه الحالة من تناول جرعة مفرطة من البروميثازين.
   (A) يمكن تسريع الإطراح البولي عبر إعطاء NH_4Cl
   (B) يمكن تسريع الإطراح البولي عبر إعطاء $NaHCO_3$
   (C) سوف يتشرد القسم الأكبر من الدواء في pH أكثر من pH المعدة.
   (D) إن امتصاص هذا الدواء من المعدة أسرع من امتصاصه من الأمعاء الدقيقة
   (E) إن التحال الدموي هو المعالجة لفعالة الوحيدة
2. كل مما سيأتي هي آليات عامة لنفوذية الدواء ماعدا:
   (A) الانتشار في الوسط المائي
   (B) الحلمهه hydrolysis المائية
   (C) الانتشار في الوسط الدسم
   (D) الالتقام الخلوي أو اللفظ الخلوي
   (E) النقل بواسطة حوامل خاصة



الشكل 1–3: منحني التركيز المصلي نسبة للزمن بعد إعطاء كلور يازيبوكسايد (chlordiazepoxide) كدفعة وريدية. ولقد رسمت المعطيات التجريبية على مقياس شبه لوغاريتمي على شكل دوائر سوداء. يتبع هذا الدواء حركيات الدرجة الأولى first-order ويبدو أنه يحتل حيزين اثنين. إن القسم الأول من منحني البيانات يمثل طور التوزع، حيث يصل الدواء لحالة التوازن بين الحيز الدموي والحيز النسيجي. وإن الجزء الخطي من المنحني يمثل طور التخلص من الدواء. ويمكن استخلاص نصف عمر التخلص من الدواء ($t\frac{1}{2}\beta$) من الشكل عبر قياس الزمن بين أي قيمتين لتركيز الدواء في البلازما تكون قيمة إحداها ضعف الأخرى كما هو مبين في الشكل.

3. يجري تقييم مريض في عيادة الربو يشكو من قصة هجمات من السعال والوزيز وضيق لنفس وهناك عدة أدوية وطرق مختلفة لإعطاء الدواء يمكن أخذها بعين الاعتبار. أي من العبارات التالية حول طرق إدخال الدواء هي الأصح؟

(A) إن المستويات الدموية للدواء غالباً ما ترتفع ببطء أكثر لدى إعطائها عبر الحقن العضلي مما لو أعطيت عن طريق الفم

(B) إن تأثير «العبور الأولي» هو نتيجة استقلاب الدواء بعد إعطاءه وقبل دخوله إلى الدوران الجهازي.

(C) إن إعطاء الأدوية المضادة للربو عبر الرذاذ المستنشق inhaled aerosol عادة ما يترافق مع تأثيرات جانبية أكثر مما لو أعطيت عن طريق الفم

(D) إن الجاهزية الحيوية لمعظم الأدوية هو أكبر لدى إعطائها بالطريق المستقيمي (تحاميل) مقارنة مع إعطائها تحت اللسان

(E) إن إعطاء الدواء عبر لصاقة على الجلد هو غالباً أسرع تأثيراً إلا أنه يترافق مع استقلاب بالعبور الأولي مصورة أكبر من الإعطاء الفموي

4. إن الأسبرين حمض ضعيف ذو pK_a تساوي 3.5. فأي الأرقام التالية تمثل النسبة الصحيحة من جرعة الأسبرين التي تكون على شكل قابل للانحلال في الدسم ضمن pH المعدة والذي تبلغ 2.5؟

(A) ٪1

(B) ٪10

(C) ٪50

(D) ٪90

(E) ٪99

5. إذا كان تركيز دواء ما ينخفض وفقاً لحركيات الدرجة الأولى، فإن ذلك يعني

(A) أنه لا يوجد سبيل استقلابي واحد فقط لطرح الدواء

(B) أن العمر النصفي يبقى نفسه بغض النظر عن التراكيز البلاسمية

(C) إن الدواء يستقلب بشكل أساسي في الكبد بعد إعطائه عن طريق الفم وجاهزيته الحيوية منخفضة
(D) إن سرعة التخلص من الدواء متناسبة مع سرعة إعطائه
(E) إن الدواء لا يتوزع خارج الجهاز الوعائي

6. فيما يتعلق بإنهاء فعل الدواء:
(A) يجب إطراح الأدوية من الجسم حتى يتم إنهاء فعلها
(B) إن استقلاب الدواء يزيد دوماً من قابلية انحلاله في الماء
(C) إن استقلاب الدواء يؤدي على الدوام إلى إزالة فعله الدوائي
(D) إن الاستقلاب الكبدي والإطراح الكلوي هما من أهم آليات إنهاء فعل الدواء
(E) إن توزع الدواء إلى خارج المجرى الدموي ينهي تأثيره الدوائي

7. إن توزع الأدوية إلى نسج معينة:
(A) مستقل عن الجريان الدموي إلى العضو
(B) مستقل عن قابلية انحلال الدواء في ذلك النسيج
(C) يعتمد على مدروج تركيز الدواء غير المرتبط بين الدم والنسيج
(D) يزداد بالنسبة للأدوية التي ترتبط بقوة ببروتينات البلاسما
(E) ليس له تأثير على نصف عمر الدواء

8. تم اختيار بيلوكاربين Pilocarpine لعلاج الزرق عند مريض يبلغ من العمر 58 عاماً. لا يوجد أي شيء مميز في قصة المريض وفحصه عدا عن ارتفاع الضغط داخل كرة العين. فإذا علمت أن البيلوكاربين هو أساس ضعيف وpK_a تساوي 6.9 فأي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) بعد إعطاء الدواء جهازياً، فإن تركيز البيلوكاربين في الخلط المائي ($pH = 7.8$) سيكون أخفض من تركيزه في المفج ($pH = 5.5$)
(B) عندما يعطى على شكل قطرة عينية، فإن امتصاصه إلى العين سيكون أسرع فيما لو كانت القطرة قلوية ($pH = 8$) مما لو كانت حامضية ($pH = 5$)
(C) إن إطراح الدواء في البول أسرع فيما لو كان pH البول قلوياً ($pH = 8$) مقارنة مع pH البول الحمضي ($pH = 5.8$)
(D) إن نسبة البيلوكاربين المترافقة مع شوارد هيدروجين هي 90٪ تقريباً عندما يكون pH يساوي 5.9.
(E) إن نسبة البيلوكاربين في الشكل الأكثر انحلالاً في الدهون هو 99٪ تقريباً عند pH تساوي 8.9

9. أي من الأدوية التالية سوف يتسرع إطراحها بشكل أكبر لدى تحميض Acidification البول؟
(A) حمض ضعيف ذو pK_a تساوي 5.5
(B) أساس ضعيف ذو pK_a تساوي 3.5
(C) حمض ضعيف ذو pK_a تساوي 7.5
(D) أساس ضعيف ذو pK_a تساوي 6.5

10. إن العملية الفيزيائية التي يصبح فيها الحمض الضعيف أقل انحلالاً في الماء وأكثر انحلالاً في الدسم عند pH منخفضة هي.
(A) التوزع
(B) التخلص من الدواء
(C) تأثير المرور الأول
(D) النفوذ
(E) ترافق الدواء مع تشكل شوارد الهيدروجين Protonation

توجيهات (الفقرات 11-15): تحتوي كل مجموعة من الأسئلة في هذا القسم على مجموعة من الخيارات مرتبة أبجدياً متبوعة بعبارات مرقمة. اختر خياراً واحداً من الخيارات المرقمة أبجدياً بحيث يتناسب أفضل ما يمكن مع العبارات المرقمة. يمكن للخيارات المرقمة أبجدياً أن يتم اختيارها مرة واحدة أو أكثر أو أن لا تختار مطلقاً.

الفقرات 11-15:
(A) التوزع
(B) التخلص من الدواء
(C) الالتقام الخلوي
(D) تأثير العبور الأولي
(E) حركيات الدرجة الأولى
(F) قابلية الانحلال في الدسم
(G) النفوذية
(H) دراسة أفعال الدواء
(I) الحرائك الدوائية

(J) تشكل شوارد الهيدروجين
(K) حجم التوزع
(L) حركيات الدرجة صفر
11. الخواص التي تميز تأثيرات الدواء على الجسم
12. الخواص التي تصف تأثيرات الجسم على الدواء
13. العملية التي يتم بها إنقاص كمية الدواء الفعال في الجسم بعد امتصاصه إلى الدوران الجهازي
14. العملية التي يتم بها إنقاص الدواء في الجسم بعد إعطائه ولكن قبل دخوله إلى الدوران الجهازي
15. الحركيات الدوائية التي تميز اطراح الأيثانول والجرعات العالية من الفينيتوئين والأسبرين

الإجابات:

1. إن الأسئلة التي تطرح موضوع العلاقة بين الحمض والأساس (هندرسن - هيسلباخ) شائعة المصادفة. بما أن امتصاص الدواء يشمل على عملية نفوذه عبر الأغشية الدسمة، فإن بإمكاننا معالجة الجرعة الزائدة من هذا الدواء عبر إنقاص امتصاصه من الأمعاء وإنقاص عودة امتصاصه من البول الموجود في لمعة الأنابيب وذلك عندما نجعل الدواء *أقل قابلية للانحلال بالدسم*. إن التشرد يجذب جزيئات الماء وينقص من قابلية الانحلال في الدسم. والبروميثازين هو أساس ضعيف بمعنى أنه سيكون أكثر تشرداً (توليداً لشوارد الهيدروجين) عند قيم pH الحامضية منه عندما تكون قيم pH قلوية. إن الخيار (C) يوحي بأن الدواء هو أكثر تشرداً عندما تكون pH تساوي 7.4 منه عندما تكون 2 وهذا غير صحيح بالطبع. أما الخيار (D) فيعني أن الشكل الأكثر تشرداً سيجري امتصاصه بشكل أسرع وهذا غير صحيح. أما بالنسبة للخيارين (A) و(B) فهما متناقضان وذلك لأن NH_4CL هو ملح يستخدم للتحميض في حين أن بيكربونات الصوديوم مقلون. وتبعاً للاستراتيجية المتبعة في الامتحانات، فإن الإجابات المتناقضة تستحق منا دائماً وقفه متأنية، حيث أنها في حالتنا هذه تشجعنا على استبعاد الخيار (E) والذي وضع لصرف الانتباه إليه فقط. ونظراً لأن البيئة الحمضية تشجع على تأين الأساس الضعيف، فإننا يجب أن نعطي NH_4CL، والجواب الصحيح هو (A).
2. لا علاقة للإماهة له Hydrolysis بآليات النفوذ، وإنما هي آلية من آليات استقلاب الدواء، والجواب هو (B).
3. عادة ما ترتفع مستويات الدواء في *الدم بسرعة* أكثر بعد الحقن في العضل مما لو أعطي عن طريق الفم. إن الجواب (C) خاطئ: فإيصال الدواء إلى العضو المستهدف بشكل مباشر عادة *ما يقلل* من التأثيرات الجانبية، وذلك لأن الجرعة اللازمة تكون أقل كما أن الأعضاء الأخرى تصلها تراكيز أقل من الدواء. وأن الجاهزية الحيوية عادة ما تكون أكبر بعد إعطاء الدواء تحت اللسان منه فيما لو أعطي عن طريق المستقيم. وهذا يعود إلى أن التحاميل تميل لأن تتحرك صاعدةً في المستقيم والامتصاص من هذا الموقع ينجم عنه وصول جزء من الدواء إلى الدوران البابي، عادة ما يكون بدء تأثير الدواء أبطأ عند إعطائه عبر الجلد مما لو أعطي عن أي أن طريق آخر. إلا أن هذا الطريق يسمح بحدوث الامتصاص مباشرة إلى الدوران الجهازي الوريدي، والجواب الصحيح هو (B).
4. إن الأسبرين هو عبارة عن حمض، وبالتالي سوف يكون تشرده أكبر عندما يكون pH الوسط قلوي ويكون تشرده أقل عندما يكون pH الوسط حمضي. وتتنبأ معادلة هندرسن - هيلسباخ بأن النسبة ستتغير من 50/50 عندما يكون pH مساوياً لقيمة pK_a إلى 10/1. (غير مترافق مع شوارد هيدروجين/ مترافق مع شوارد هيدروجين) عندما تكون قيمة pH أقل بمقدار 1 من قيمة pK_a. وبالنسبة للحموض، فإن الشكل المترافق مع شوارد هيدروجين هو الشكل غير المشرد والأكثر انحلالاً في الدسم. والجواب هو (D).
5. راجع الصفحتين 5 و6. يعني مصطلح الدرجة الأولى إن سرعة التخلص من الدواء متناسبة مع تركيز الدواء في الدم الذي يروي العضو الذي يتم به التخلص من الدواء. ويترتب على هذا التناسب إننا إذا ما رسمنا منحنياً مؤلفاً من نقاط محور العينات هي لوغار يتم تركيز البلاسما ومحور السينات هي الزمن فإننا سنحصل على خط مستقيم. وإن نصف العمر يبقى ثابتاً. وسرعة التخلص من الدواء تكون متناسبة مع سرعة إعطاء الدواء فقط عند الوصول لحالة الاستقرار. أما مصطلح التخلص من الدواء من الدرجة صفر فيعني إن عدداً ثابتاً من المولات أوالغرامات يتم التخلص منها في وحدة الزمن بغض النظر عن تركيز الدواء في البلاسما. ومن ثم فإن نصف العمر سيكون مرتبطاً بالتركيز وبالتالي فهو هنا من المتغيرات الغير مفيدة. والإيثانول هو من أشيع الأدوية التي تخضع لنمط التخلص من الدرجة صفر. والجواب هو (B).
6. لاحظ الكلمات المثيرة للانتباه في الخيارات (A) و(B) و(C) فهي (يجب، دوماً، على الدوام). إن كل الأدوية التي تؤثر على أنسجة غير الدم أو البطانة الوعائية تمارس فعلها خارج المجرى الدموي. الجواب هو (D).
7. هذا سؤال مباشر حول مفاهيم التوزع. وليست هناك كلمات ملفتة للانتباه تجعلنا نستخرج الجواب، إلا أنه بإمكاننا استنتاج الجواب بدون عناء كبير. فمن مجموع العوامل التي تحدد توزع الدواء المعطاة سابقاً، فإن الخيار (C) هو الخيار الصحيح.
8. هنا نناقش المزيد من المفاهيم حول معادلة هندرسن - هيسلباخ. إن الأسس الضعيفة تكون مترافقة أكثر مع شوارد الهيدروجين في البيئة الحمضية وذلك لتوفر بروتونات أكثر (شوارد هيدروجين). ولذلك، فإن جزءاً أقل من البيلوكاربين يكون قابلاً للانحلال في الدسم وقابلاً للانتشار عبر المفج (pH = 5.5) من الجزء الذي يستطيع الانتشار عبر سطح العين (pH = 7.8). ولنفس السبب، فإن الدواء ينتشر بشكل أسرع فيما لو كانت

القطرة العينية قلوية منه إذا كانت حمضية. إن قسماً أقل من الدواء ينتشر راجعاً من البول إلى الجسم فيما لو كان pH البول حامضياً مقارنة مع البول القلوي، ولذلك فإن الإطراح سيكون أسرع في البول الحمضي. والجواب هو (C).

9. يتسرع إطراح الأسس الضعيفة عبر تحميض البول. أي من الأسس الضعيفة المذكورة سيكون أكثر استجابة لتحميض البول؟ وعلى اعتبار أن pH البول يمكن تغييره على مدى المجال من 5.5 إلى 8. فإن أساساً ضعيفاً ذو قيمة pK_a تساوي 6.5 سوف ينتقل من كونه 90٪ غير مشرد عند قيمة pH تساوي 7.5 إلى 90٪ مشرد عند قيمة pH تساوي 5.5. وهنا نتوقع أن نرى ازدياداً كبيراً في إطراح الدواء. ومن ناحية أخرى، فإن أساساً ضعيفاً ذو قيمة pK_a تساوي 3.5 سيكون 99.99٪ مشرد عند قيمة pH تساوي 7.5 كما أنه سيظل 99٪ منه مشرداً عند pH تساوي 5.5. وهذا لن يحدث فرقاً كبيراً في اطراح الدواء. والجواب هو (**D**).

10. إن ترافق الحمض الضعيف مع شوارد الهيدروجين يجعله يخسر شحنته الكهربائية السلبية ويصبح أقل قطبية وأكثر قابلية للانحلال في الدسم. الجواب هو (E).

11. إن التأثيرات الفارماكولوجية Pharmacodynamics هو مصطلح يطلق على تأثيرات الدواء على الجسم، الجواب هو (**H**).

12. إن الحرائك الدوائية Plarmacokinetcs هو مصطلح عام يصف كل تأثيرات وأفعال الجسم على الدواء. الجواب هو (I).

13. إن كمية الدواء الفعال يتم إنقاصها عبر الإطراح والاستقلاب، وهما عمليتان تدخلان في مضمون مصطلح التخلص من الدواء Eliminaeion. والجواب هو (**B**).

14. إن تأثير العبور الأولي: First- passe effect هو مصطلح يطلق على عملية التخلص من الدواء قبل دخوله إلى الدوران الجهازي، أي لدى مروره الأول عبر الكبد. والجواب هو (**D**).

15. إن إطراح معظم الأدوية يتحدد وفقاً لحركيات الدرجة الأولى. إلا أن الإيثانول، أو الأسبرين الفينيتوئين بالجرعات العالية تخضع لحركيات الدرجة صفر، أي إن سرعة التخلص من هذه الأدوية ثابتة بغض النظر عن تراكيزها الدموية. والجواب هو (**L**).

2 التأثيرات الفارماكودينمائية Pharmacodynamics

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- مقارنة فعالية وقوة دوائين على أساس منحنيات الجرعة الاستجابة الخاصة بهما.
- التنبؤ بتأثير المقلد الجزئي Partial agonist عند المريض وذلك بوجود وبغياب دواء مقلد تام.
- معرفة اثنين من بروتينات الدم تتمتع بقدر مهم من المواقع الخاملة لربط الأدوية.
- توقع تأثير إضافة الدواء B عندما يوجد في الجسم الدواء A بجرعة أقل قليلاً من الجرعة السمية له (جرعة تحت سميه Subtoxic). وذلك على فرض إن الدواء A والدواء B يرتبطان كلاهما على نفس مواقع الارتباط الخاملة.
- تحديد فيما إذا كان الحاصر antagonist تنافسياً أو أنه غير عكوس وذلك اعتماداً على تأثيره على مخطط الجرعة - والاستجابة للمقلد.
- إعطاء أمثلة على الحاصرات الدوائية التنافسية وللاعكوسية، أيضاً الحاصرات الفيزيولوجية والكيميائية.
- معرفة بروتينات الارتباط Coupling والبروتينات المستفعلة effector المفعلة بواسطة المستقبلات الموسكارينيه (M_1. M_2. M_3) ومستقبلات ألفا وبيتا.
- تسمية خمس طرق عبور عبر الغشاء والتي من خلالها تظهر تأثيرات التفاعل ما بين الدواء والمستقبل.

احفظ التعاريف التالية:

الجدول 2-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
المستقبل	أحد مكونات الجهاز الحيوي والذي يرتبط به الدواء ليحدث تغييراً في وظيفة هذا الجهاز
موقع الارتباط الخامل	أحد مكونات الجهاز الحيوي والذي يرتبط به الدواء من دون إحداث أي تغيير في وظيفته
موقع المستقبل	منطقة محددة من جزيء المستقبل يرتبط بها الدواء
المقلد Agonist	دواء يفعل مستقبله لدى ارتباطه به
الجزيء الهدف Effector	أحد مكونات الجهاز الحيوي والتي تنجز تأثيرها الحيوي بعد تفعيلها من قبل المستقبل وهي غالباً عبارة عن قناة channel أو أنزيم
الحاصر الدوائي	دواء يرتبط بمستقبله دون تفعيله
الحاصر التنافسي	حاصر دوائي يمكن التغلب عليه عبر زيادة جرعة المقلد
الحاصر الغير عكوس	حاصر دوائي لا يمكن التغلب عليه عبر زيادة جرعة المقلد
الحاصر الفيزيولوجي	دواء يعاكس تأثيرات دواء آخر عبر الارتباط بمستقبل مختلف وإحداث تأثيرات مضادة
الحاصر الكيميائي	دواء يعاكس تأثيرات دواء آخر عبر الارتباط بالدواء ومنعه من أداء عمله
المقلد الجزئي Partial agonist	دواء يرتبط بمستقبله ولكنه يحدث (لدى إعطائه بالجرعة القصوى) تأثيراً أقل من تأثير المقلد التام
منحنى الجرعة والاستجابة المتدرج	خط بياني يمثل ازدياد الاستجابة أثر زيادة جرعة الدواء
منحى الجرعة ـ والاستجابة الكمي	خط بياني يمثل جزءاً من الأشخاص اللذين يبدون حدوث استجابة محددة بعينها لدى زيادة جرعة الدواء
EC_{50}	على منحى الجرعة ـ والاستجابة المتدرج: هو التركيز أو الجرعة التي تحدث من الاستجابة القصوى المحتملة. أما على منحنى الجرعة و الاستجابة الكمي: فهي الجرعة التي تسبب استجابة نوعية عند 50٪ من الناس
K_d	تركيز الدواء الذي ينجم عن ارتباط الدواء مع 50٪ من مستقبلاته
الفعالية	هي أقصى تأثير يمكن للدواء أحداثه، وذلك بغض النظر عن الجرعة
القوة	هي الجرعة أو التركيز اللازمين لإحداث 50٪ من التأثير الأقصى للدواء
المستقبلات الاحتياطية	هي المستقبلات التي تبقى فارغة ولا حاجة للدواء لأن يرتبط بها لكي يحدث تأثيره الأقصى؛ أي أن K_d أكبر من EC_{50}.

مفاهيم التأثيرات الفارماكودينمائية

إن التأثيرات الفارماكودينمائية (والتي ندرسها في هذا الفصل) تدرس تأثيرات الأدوية على الأجهزة الحيوية، في حين أن الحرائك الدوائية (الفصل 3) تدرس أفعال الأجهزة الحيوية على الأدوية. وإن مبادئ التأثيرات الفارماكودينمائية يمكن تطبيقها على جميع الأجهزة الحيوية بدءاً من المستقبلات المعزولة في أنابيب الاختبار ووصولاً إلى المرضى اللذين يعانون من أمراض محددة. وسنناقش فيما يأتي أهم تلك المبادئ.

A. **المستقبلات:** إن المستقبلات عبارة عن جزئيات نوعية موجودة في جهاز حيوي ما تتفاعل معها الأدوية لإحداث تغييرات في وظيفة هذا الجهاز.وعلى المستقبلات أن تكون اصطفائية في الارتباط التي يتميز بها (وذلك حتى تستجيب للإشارة الكيميائية الصحيحة المقصودة وليس إلى أي إشارة كانت). كما يجب على المستقبل أن يخضع لتبدل ما نتيجة ارتباط الجزئي المقلد به. (وذلك حتى يحدث التغيير الوظيفي المطلوب). ولقد تم تحديد وعزل العديد من المستقبلات كما أمكن تحديد خصائصها الكيميائية وتنسيلها Cloned أيضاً. إن معظم المستقبلات المعروفة حتى يومنا هذا هي بروتينات؛ وهناك قلة من المستقبلات عبارة عن جزئيات كبيرة مثل DNA. إن **موقع المستقبل** أو **موقع التعرف** لدواء ما هو منطقة ربط محددة من الجزيء الكبير ويتمتع بألفة عالية واصطفائية لجزئي الدواء. وإن التفاعل ما بين الدواء ومستقبله هو عملية حيوية وأساسية لفعل الدواء.

B. **الجزئيات المستهدفة Effectors:** هي جزئيات تترجم التفاعل ما بين الدواء والمستقبل إلى تغير في الفعالية الخلوية. وإن أفضل ما يضرب مثلاً على ذلك هي الأنزيمات مثل الإدنيليل سيكلاز. إن بعضاً من المستقبلات هي أيضاً جزئيات مستهدفة بنفس الوقت. بمعنى أنها عبارة عن جزئي وحيد يشمل على كل من موقع ربط الدواء وعلى آلية المستفعلة، كما هو الحال في التيروزين كيناز الخاصة بمستقبلة الأنسولين، أو قناة صوديوم ـ بوتاسيوم الخاصة بالمستقبل النيكوتيني للأستيل كولين.

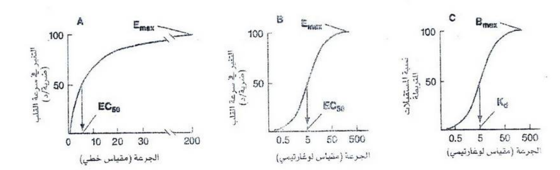
C. **منحني الجرعة - والاستجابة المتدرج:** عندما نقوم بقياس استجابة نظام مستقبل، مستقعله ما لدى زيادة تراكيز الدواء، فإن الخط البياني الناتج والذي يمثل الاستجابة بالنسبة لتركيز الدواء أو جرعته يدعى منحني الجرعة والاستجابة المتدرج graded dose – respons curve (الشكل 2-1 الرسم A). وإن رسم نفس المعلومات على محور شبه لوغارتمي عادة ما يعطينا منحنين سيني Sigmoid، والذي يبسط العلاقات الكيميائية بين معطيات الجرعة والاستجابة (الشكل 2-1 الرسم B). إن كلاً من الفعالية (E_{max}) والقوة (EC_{50}). هما معاملان مشتقان من هذه المعطيات. وكلما كان EC_{50} أصغر، كلما كانت قوة الدواء أكبر.

D. **منحني الجرعة - وارتباط الدواء المتدرج وألفة الارتباط:** يكن قياس نسبة المستقبلات المرتبطة بالدواء عبر تمثيل هذا الجزء من المستقبلات على منحني بياني بالنسبة للوغاريتم تركيز الدواء، وهذا يعطينا منحني يشبه منحني الجرعة - والاستجابة (الشكل 2-1، الرسم C). إن تركيز الدواء اللازم لربط 50٪ من مواقع المستقبلات يدعى K_d وهو مقياس مفيد لمدى ألفة جزئي الدواء لموقع ارتباطه على جزئي المستقبل. وكلما كان K_d أصغر، كلما كانت ألفة الدواء المستقبلة أكبر. وإذا ما علم عدد مواقع الارتباط على كل مستقبل، فإنه بإمكاننا تحديد العدد الكلي للمستقبلات في الجهاز الحيوي انطلاقاً من B_{max}.

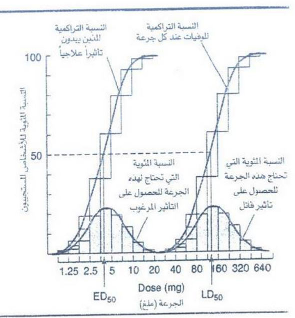
E. **منحني الجرعة. والاستجابة الكمي:** يحدد هذا المنحني عبر تحديد الجرعة الدنيا التي تحدث استجابة محدودة عند كل فرد من المجموعة المدروسة (الشكل 2-2). وعندما نقوم برسم استجابة جزء من مجموعة الأشخاص الذين يستجيبون كل جرعة بالنسبة للوغاريتم الجرعة المعطاة، فإننا نحصل على منحني الجرعة والاستجابة وهو عادة ما يكون سيني الشكل. وإن كلاً من **متوسط الجرعة الفعّالة (ED_{50}) والسمية (TD_{50}) والمميتة (LD_{50})** يتم استخلاصها من التجارب المجراة بهذه الطريقة.

F. **الفعالية Efficacy:** إن الفعالية (والتي غالباً ما تدعى الفعالية القصوى). هي عبارة عن التأثير الأقصى (E_{max}) الذي يمكن أن يحدثه المقلد إذا ما رفعت الجرعة إلى مستويات عالية جداً. وتتحدد الفعالية بشكل رئيسي من خلال طبيعة المستقبل وجهاز المستفعلة المرتبط معه. ويمكن قياسها بواسطة منحني الجرعة. والاستجابة المتدرج (شكل 2-1) وليس الكمي. وبالتعريف، يكون للمقلدات الجزئية فعالية قصوى أقل (انظر لاحقاً).

G. **القوة Potency:** تشير القوة إلى كمية الدواء اللازمة لإحداث تأثير ما. وفي قياسات الجرعة - والاستجابة المتدرجة، فإن التأثير الذي يتم اختياره عادة بشكل 50٪ من التأثير الأعظمي، وإن الجرعة المسببة لهذا التأثير تدعى EC_{50} (شكل 2-1، الرسمين A وB). وتتحدد القوة بشكل رئيسي من خلال مدى ألفة المستقبل للدواء. أما في قياسات الجرعة - والاستجابة الكمية فإن DT_{50}، ED_{50}، LD_{50} هي متغيرات نمطية للقوة (وترمز إلى متوسط الجرعة الفعالة، السمية والمميتة، على الترتيب، عند 50٪ من الأشخاص الخاضعين للدراسة). ولذلك فإن القوة يمكن تحديدها أما من منحني الجرعة والاستجابة المتدرج أو الكمي (مثلاً كما في الشكلين 2-1 و2-2)، إلا أن الأرقام التي نحصل عليها من كليهما ليست متطابقة.



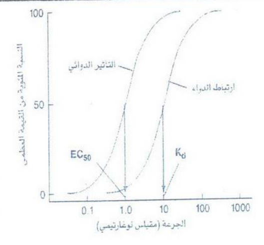
شكل 2-1: مخططات الجرعة والاستجابة والجرعة والارتباط المتدرجة. A. العلاقة بين جرعة الدواء أو تركيزه وبين التأثير الدوائي. عندما يكون محور الجرعة خطياً، فإننا عادة ما نحصل على منحن بشكل قطع زائد. B. نفس المعطيات، ولكن محور الجرعة هنا لوغارتيمي إن الجرعة أو التركيز التي يكون عندها التأثير مساوياً لنصف التأثير الأعظمي تدعى EC_{50}، في حين أن التأثير الأعظمي هو E_{max}. C. إذا ما رسمنا نسبة المستقبلات التي تربط الدواء بالنسبة لتركيز هذا الدواء، فإننا سنحصل على منحن مشابه، وإن التركيز الذي يكون عنده 50٪ من المستقبلات مرتبطة يدعى K_d أما العدد الأعظمي من المستقبلات المرتبطة فيدعى B_{max}.



الشكل 2-2: أشكال تمثل الجرعة. الاستجابة الكمية أخذت من دراسة على التأثيرات العلاجية والمميتة لدواء جديد على الفئران. إن المسافات المظللة (وما يرافقها من منحنيات). تشير إلى التوزع التكراري لجرعة الدواء اللازمة لإحداث تأثير معين، أي هي نسبة الحيوانات التي احتاجت جرعة معينة ليظهر عليها التأثير. أما المساحات المفتوحة (وما يرافقها منحنيات) فهي تشير إلى التوزع التكراري التراكمي للاستجابات الموزعة بشكل لوغاريتمي.

H. **المستقبلات الاحتياطية:** نقول أن المستقبلات الاحتياطية موجودة عندما نحصل على استجابة دوائية قصوى في الحين الذي لا تكون فيه جميع المستقبلات مشغولة من قبل الدواء. وتجري تحديد ذلك عملياً عبر مقارنة تركيز الدواء اللازم لإحداث 50٪ من التأثير الأعظمي (EC_{50}) مع التركيز اللازم لحدوث 50٪ من الارتباط الأعظمي بالمستقبلات (K_d). فإذا ما كانت EC_{50} أقل من K_d، تكون المستقبلات الاحتياطية موجودة (الشكل 2-3). ويمكن أن تنجم هذه الظاهرة عن إحدى الآليات التالية. أولاً، يمكن للتأثير الناجم عن التفاعل فيما بين الدواء و المستقبل أن يدوم لفترة أطول بكثير من مدة هذا التفاعل نفسه. وثانياً، يمكن للعد الفعلي من المستقبلات أن يتجاوز عدد جزئيات المستقبلات الموجودة. إن وجود المستقبلات الاحتياطية يزيد الحساسية للمقلدات وذلك لأن احتمال حدوث تفاعل بين الدواء والمستقبل يزداد بشكل يتناسب مع عدد المستقبلات المتوفرة. (وللمقارنة، فإن الشكل 2-1 القسم B وC، لا يملك مستقبلات احتياطية وذلك لأن EC_{50} و K_d متساويتان).

I. **مواقع الارتباط الخاملة:** إن مواقع الارتباط الخاملة هي عبارة عن جزئيات داخلية المنشأ ترتبط مع الدواء دون حدوث أي تأثيرات دوائية. وفي بعض من قطاعات الجسم (مثل البلاسما) فإن مواقع الارتباط الخاملة تلعب دوراً هاماً في درء buffering تركيز الدواء وذلك لأن الدواء المرتبط لا يساهم مباشرة في مدروج التركيز الذي يسبب حدوث انتشار الدواء. وإن أهم اثنين من بروتينات البلاسما التي تتمتع بسعة ربط عالية هما الألبومين والأوروسوميوكويد (حمض α_1. غليليوبروتين). **Orosomucoid (α_1 – acid glycoproteis).**



الشكل 2-3: في الجهاز الحيوي الذي يحوي مستقبلات احتياطية تكون EC_{50} أقل من K_d، وهذا يعني أنه حتى نحصل على 50٪ من التأثير الأعظمي. فإن أقل من 50٪ من المستقبلات يجب أن تفعل. ولقد تم ذكر تفسيرات هذا الظاهرة في سياق النص.

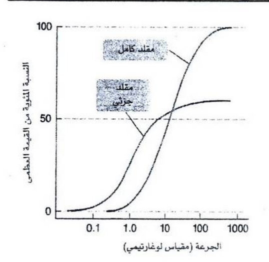
J. **المقلدات والمقلدات الجزئية:** إن المقلد هو دواء قادر على إحداث تفعيل كامل لجهاز المستفعلة عندما يرتبط بالمستقبل. أما المقلد الجزئي فهو يحدث تأثيراً أقل من التأثير التام، حتى ولو قام بإشباع مستقبلاته (الشكل 2-4). وفي ظل وجود مقلد تام، فإن المقلد الجزئي يعمل عمل المثبط inhibitor.

K. **المعاكسات الدوائية التنافسية غير العكوسة:** إن الحاصرات التنافسية هي أدوية ترتبط بالمستقبل بصورة عكوسة ودون تفعيل نظام المستفعله الخاص بذلك المستقبل. وبوجود حاصر تنافسي، فإن المنحني اللوغاريتمي للجرعة - والاستجابة ينزاح نحو الجرعات الأعلى (أي أفقياً إلى جهة اليمين على محور الجرعة) إلا أننا نحصل على نفس التأثير الأعظمي (شكل 2-A5). وعلى النقيض من ذلك، فإن الحاصرات غير عكوسة تسبب انزياح المنحني إلى الأسفل، ولكن دون انزياح المنحني على محور الجرعة إلا إذا وجدت مستقبلات احتياطية. (الشكل 2-B5). ويمكن التغلب على تأثيرات الحاصرات التنافسية عبر إضافة المزيد من المقلد. أما الحاصرات غير العكوسة فلا يمكن التغلب عليه عبر زيادة كمية المقلد. وتزيد الحاصرات التنافسية من قيمة ED_{50}؛ أما الحاصرات غير العكوسة فلا يمكنها ذلك (إلا بوجود مستقبلات احتياطية).

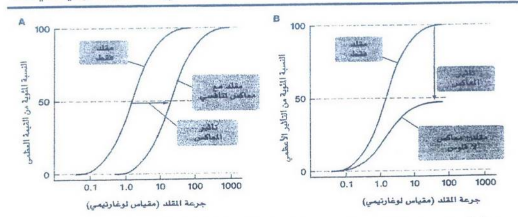
L. **المعاكسات الفيزيولوجية:** إن المعاكس الفيزيولوجي هو دواء يرتبط بمستقبل مختلف محدثاً تأثيراً معاكساً للتأثير الناجم عن الدواء المعاكس له. وبذلك فهو يختلف عن الحاصر الدوائي والذي يتفاعل مع نفس المستقبل الذي يعمل عليه الدواء المراد تثبيطه. ومن الأمثلة الشائعة نذكر معاكسة فعل الهستامين المقبض للقصبات (بتوسط مستقبلات الهستامين) بواسطة فعل الابنفرين الموسع للقصبات (المتوسط بمستقبلات بيتا الأدرنرجية).

M. **المعاكسات الكيميائية:** إن المعاكس الكيميائي هو دواء يتفاعل بشكل مباشر مع الدواء المراد حصره وذلك بإزالته أو منعه من الوصول لهدفه. وإن الحاصر الكيميائي لا يعتمد على التفاعل مع مستقبل المقلد (على الرغم من أن تفاعلاً كهذا قد يحدث). ومن الأمثلة الشائعة على الحاصرات الكيميائية نذكر dimercaprol، وهو خالب للرصاص وبعض المعادن السامة الأخرى. ومن الأمثلة الأخرى على المعاكسات الكيميائية نذكر pralidoxime والذي يتحد بشراهة مع الفوسفور الموجود في مركبات الفوسفات العضوية.

N. **المشعر العلاجي والنافذة العلاجية Therapeutic Index, Therapeutic Window:** إن المشعر العلاجي هو نسبة TD_{50} (أو LD_{50}) إلى ED_{50}، والتي يتم تحديدها من منحنيات الجرعة - والاستجابة الكمية. ويوفر لنا المشعر العلاجي تقريباً لمدى أمان الدواء، حيث أن دواءً أمناً جداً يتوقع أن تكون جرعته السمية كبيرة جداً وجرعته الفعالة منخفضة. فعلى سبيل المثال، في الشكل 2-2، فإن ED_{50} هي تقريباً 3 mg وLD_{50} هي تقريباً 150 mg وبالتالي فإن المشعر العلاجي هو تقريباً 50 (3/150). ولكن مع الأسف فإن عوامل مثل تفاوت درجات انحدار منحنيات الجرعة - والاستجابة تجعل هذا التقرير مشعراً غير دقيق للأمان. إما النافذة العلاجية، وهي مشعر أمان أكثر فائدة من الناحية السريرية، فإنه يخبرنا عن المجال الذي يفصل تركيز الدواء أو جرعته الفعالة الدنيا عن تركيز أو جرعته السمية الدنيا وعلى سبيل المثال، إذا كان متوسط التركيز العلاجي الأدنى للتيوفللين في البلاسما هو 8 ملغ/ل وإذا كانت التأثيرات السمية تتبدى عند تركيز 18 ملغ/ل، فإن النافذة العلاجية هي من 8 إلى 18 ملغ/ل.



الشكل 2-4: مقارنة بين منحنين الجرعة والاستجابة لمقلد تام ومقلد جزئي. يعمل المقلد الجزئي على نفس جهاز المستقبل الذي يعمل عليه المقلد التام. إلا أنه لا يستطيع إحداث تأثير مثل الذي يحدث بالمقلد الأخير (أي إن فعاليته القصوى أخفض). وذلك مهما زدنا جرعته. ويمكن للمقلد الجزئي أن يكون أقوى (كما هي الحال في هذا الشكل)، أقل قوة، أو مساوٍ في القوة؛ حيث إن القوة Potency هي عامل مستقل.

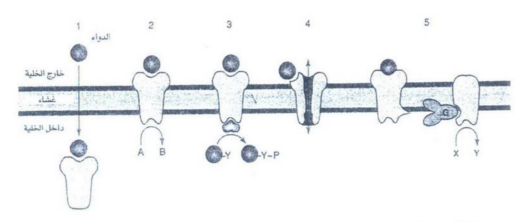


شكل 2-5: منحنيان الجرعة والاستجابة للمقلد بوجود المعاكسات التنافسية وغير عكوسية. لاحظ استعمال المقياس اللوغاريتمي لتحديد الدواء *A* إن للمعاكس التنافسي تأثيراً يتبين بانزياح المنحني إلى اليمين *B*. أما الحاصر اللاتنافسي فهو يزيح منحني الدواء للمقلد إلى الأسفل.

O. آليات نقل الإشارة عبر الغشاء Signaling Mechansms: يتم تفعيل آلية من آليات المستفعلة بمجرد ارتباط الدواء المقلد بمستقبله. بالنسبة لمعظم التفاعلات بين الدواء والمستقبل، يكون فيها الدواء في المساحة الخارج خلوية في حين تكون المستفعلة موجودة داخل الخلية لتعدل بعضاً من العمليات التي تتم داخل الخلية، ولذلك يجب أن يتم نقل الإشارة عبر الغشاء الخلوي. وهناك خمسة أنماط رئيسة لآليات نقل الإشارة عبر الغشاء مرتبطة بجهاز المستقبل - والمستفعلة (شكل 2-6):

1. **المستقبلات الداخل خلوية:** بعض الأدوية، وخاصة ذات القابلية الأكبر للانحلال في الدسم أو للانتشار فيه (مثل الهرمونات الستيروئيدية، أكسيد النتريك). يمكن أن تعبر الغشاء وتتحد مع مستقبل داخل خلوي الذي يؤثر بدوره على جزئي المستفعله داخل الخلية. وهنا لا حاجة لجهاز نقل الإشارة مخصص عبر الغشاء.

2. **المستقبلات المتوضعة على الأنزيمات التي تمتد عبر الغشاء:** إن الأدوية التي تؤثر على الأنزيمات التي تمتد عبر الغشاء تتحد مع مستقبل على الجزء من الأنزيم الذي يقع خارج الخلية وتقوم بتعديل فعالية



شكل 2-6: آليات تأثير الدواء عن طريق نقل الإشارة عبر الغشاء. هناك خمسة آليات رئيسية لنقل الإشارة عبر الغشاء: (1) انتشار الدواء عبر الغشاء ليرتبط مع مستقبل داخل خلوي؛ (2) مستقبلات أنزيمية عابرة للغشاء، والتي يلعب قسمها الخارج خلوي دور المستقبل وقسمها الداخل خلوي دور المستهدفة؛ (3) مستقبلات عابرة للغشاء تقوم بعد تفعيلها بتفعيل جزئيات منفصلة من بروتينات التيروزين كيناز (JAKs)، والتي تفسفر جزئيات STAT التي تنظم عملية الاستنساخ Transcription؛ (4) قنوات عبر الغشاء ذات بوابات تفتح أو تغلق عبر ارتباط الدواء إلى موقع المستقبل؛ (5) المستقبلات المقترنة مع بروتينات G، والتي تستخدم بروتين اقتران لتفعيل الجزئي المستهدف المنفصل.

جدول 2-2: أمثلة على المستقبلات التى تقترن مع مستفعلاتها بواسطة بروتينات G.

انواع المستقبلات	البروتين المقترن	المستفعله	ركيزة المستفعله	استجابة المرسال الثانوي	النتيجة
M_1, M_3, α	G_q	فوسفوليباز C	لبيدات غشائية	$\uparrow IP_3$ $\uparrow$ DAG	$\uparrow Ca^{2+}$ ↑ كيناز البروتين
B, D_1	G_s	أدنيليل سيكلاز	ATP	$\uparrow$ cAMP	↑ دخول الكلسيوم ↑ فعالية الأنزيم
α_2, M_2	G_i	أدنيليل سيكلاز	ATP	cAMP$\downarrow$	↓ دخول الكلسيوم فعالية الأنزيم

الأنزيم الداخل خلوية، فمثلاً، يعمل الأنسولين على التيروزين كيناز الذي يتوضع في الغشاء، إن موقع مستقبل الأنسولين يواجه البيئة خارج خلوية أما الموقع المحفز Catalytic للأنزيم يقع بمواجهة ستيوبلاسم الخلية. وعندما تتفعل المستقبلات فإنها تقوم بفصم dimerize وفسفرة ركائز بروتينية معينة.

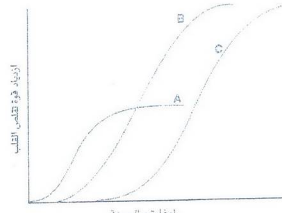
3. **المستقبلات المتوضعة على جزئيات ممتدة عبر الغشاء وترتبط بشكل منفصل مع جزئيات التيروزين كيناز داخل الخلوية:** إن هذه المستقبلات (وبشكل مشابه لتيروزين كيناز المستقبل) مؤلفة من قسمين إحدهما خارج خلوي والآخر داخل خلوي وتشكل قسيمات dimers أيضاً. إلا أنه وبعد تفعيل المستقبل بالدواء المناسب، فإن جزئيات تيروزين كيناز (Janus kinases, JAKs) تتفعل مما يؤدي إلى فسفرة جزئيات STAT (مترجمات الإشارة ومفعلات الانتساخ Signal transducers and activators of transcription) ومن ثم تنتقل قسيمات STAT إلى النواة حيث تقوم بتنظيم الانتساخ.
4. **المستقبلات المتوضعة على القنوات الشاردية للغشاء:** إن المستقبلات التي تنظم القنوات الشاردية للغشاء يمكن أن تسبب وبشكل مباشر فتح قناة شاردية (مثلاً الأستيل كولين الذي يؤثر على المستقبل النيكوتيني). أو تعديل استجابة قناة شاردية لأدوية أخرى (مثلاً البنزوديازبين التي تؤثر على قناة GABA). والنتيجة هي حدوث تغير في الكمون الكهربائي عبر الغشاء.
5. **المستقبلات المرتبطة بمستفعلات بواسطة البروتينات G:** إن عدداً كبيراً جداً من الأدوية ترتبط إلى مستقبلات تتسل بواسطة بروتينات الاقتران مع المستقبلات الغشائية أو الداخل خلوية. وإن أفضل مثال عن هذه المجموعة هي الأدنيليل سيكلاز (والذي كان يدعى Adenylate cyclase) عبر عملية مؤلفة من عدة خطوات: يؤدي تفعيل المستقبل من قبل الدواء إلى تفعيل بروتينات G والتي أما تنشط أو تثبط السيكلاز. ولقد تم التعرف على أكثر من 20 نوعاً من بروتينات G ويبين الجدول 2-2 ثلاثة من أهمها.

أسئلة:

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. امرأة عمرها 55 عاماً مصابة بقصور قلب احتقاني سوف يتم معالجتها بمدر. الدوائين X و Y لها نفس الآلية الإدرارية. إلا أن الدواء X يحدث بجرعة 5 ملغ فعلاً مدراً مشابهاً للدواء Y عندما يستخدم بجرعة 500 ملغ. إن هذا يشير إلى أن
   (A) الدواء Y أقل فعالية من الدواء X
   (B) الدواء X أقوى بحوالي 100 مرة من الدواء Y
   (C) سمية الدواء X أقل من سمية الدواء Y
   (D) الدواء X أكثر أماناً من الدواء Y
   (E) للدواء X مدة تأثير أقل من الدواء Y وذلك لأن كمية الدواء X المتوفرة لإحداث تأثير معين أقل
2. تستخدم منحنيات الجرعة والاستجابة من أجل تقييم الأدوية في المختبرات وفي الممارسة السريرية إن منحنيات الجرعة والاستجابة الكمية غالباً
   (A) تستخدم لتحديد المشعر العلاجي للدواء
   (B) تستخدم لتحديد الفعالية العظمى للدواء
   (C) غير مفيدة في حالة وجود مثبطات للدواء المدروس
   (D) يمكن الحصول عليها من دراسة على أشخاص أصحاء وليس من محضرات لنسج معزولة
   (E) تستخدم لتحديد التغاير الإحصائي (الانحراف المعياري) للاستجابة العظمى للدواء

3. إن النتائج المبنية في الرسم التالي استخلصت عن مقارنة الأدوية التي تزيد من تقلص عضلة القلب. فأي من العبارات التالية هي الأكثر صحة؟
(A) الدواء A هو الأكثر فعالية
(B) الدواء B هو الأقل قوة
(C) الدواء C هو الأكثر قوة
(D) الدواء B أقوى من الدواء C وأكثر فعالية من الدواء A
(E) الدواء A أكثر قوة من الدواء B وأكثر فعالية من الدواء C



4. في ظل غياب أي أدوية أخرى يسبب Pindolol زيادة في سرعة القلب عبر تفعيل مستقبلات بيتا الأدرنرجية. إلا أنه وبوجود منشطات شديدة الفعالية لمستقبلات بيتا، فإن البندولول يسبب تناقصاً في سرعة القلب معتمداً على الجرعة وعكوساً. ولذلك فإن البندولول هو
(A) معاكس غير عكوسي
(B) معاكس فيزيولوجي
(C) معاكس كيميائي
(D) مقلد جزئي
(E) مقلد يعمل على المستقبلات الاحتياطية

5. أي العبارات التالية حول المستقبلات الاحتياطية هو الأكثر صحة؟
(A) إن المستقبلات الاحتياطية وبغياب الدواء تكون محجوزة في السيتوبلاسم
(B) يمكن كشف وجود مستقبلات احتياطية عندما يدوم التأثير داخل خلوي للتفاعل الناجم عن تداخل دواء – مستقبل أكثر من التفاعل ما بين الدواء والمستقبل بحد ذاته
(C) تؤثر المستقبلات الاحتياطية على الفعالية القصوى لجملة الدواء والمستقبل
(D) تفعل المستقبلات الاحتياطية آلية الجزيء المستهدف في الخلية دون الحاجة إلى وجود الدواء
(E) يمكن كشف المستقبلات الاحتياطية عندما تكون EC_{50} أكبر من K_d الخاصة بالمقلد

6. تمت دراسة دوائين: A وB في مجموعة كبيرة من المرضى، وقد تم تحديد النسبة المئوية من المجموعة التي تظهر تأثيراً علاجياً محدداً. والنتائج مبينة في الجدول التالي:

جرعة الدواء	نسبة المرضى اللذين استجابوا للدواء A	نسبة المستجيبين للدواء B
0.1 ملغ	1	10
0.3 ملغ	5	20
1 ملغ	10	50
3 ملغ	50	70
10 ملغ	70	90
30 ملغ	90	100

أي من العبارات التالية حول هذه النتائج هو الأكثر صحة؟

(A) الدواء A أكثر أماناً من الدواء B
(B) الدواء B أكثر فعالية من الدواء A
(C) يعمل الدوائين على نفس المستقبلات
(D) الدواء A - أقل قوة من الدواء B
(E) إن المشعر العلاجي للدواء B هو 10

7. أي من المصطلحات التالية يصف حصر فعل الليكوترونيات المقبضة للقصبات (بتوسط مستقبلات الليكوترين) بواسطة التريوتالين (المؤثرة على مستقبلات بيتا الأدرنرجية) عند مريض ربو؟

(A) معاكس دوائي
(B) مقلد جزئي
(C) معاكس فيزيولوجي
(D) معاكس كيميائي
(E) معاكس لا تنافسي

8. أي من المصطلحات التالية تصف بشكل أدق المعاكس الذي يتفاعل مباشرة مع الدواء المقلد من دون تفاعل (أو فقط بالصدفة) مع المستقبل؟

(A) معاكس دوائي
(B) مقلد جزئي
(C) معاكس فيزيولوجي
(D) معاكس كيميائي
(E) معاكس لا تنافسي

9. أي من المصطلحات التالية يصف بشكل أدق دواءً يعاكس فعل الابينفرين عند مستقبلاته وذلك عبر احتلاله لهذه المستقبلات دون تفعيلها؟

(A) معاكس دوائي
(B) مقلد جزئي
(C) معاكس فيزيولوجي
(D) معاكس كيميائي
(E) معاكس لا تنافسي

10. أي مما سيأتي يعطي معلومات حول التفاوت في الحساسية للدوائية في مجموعة الدراسة؟

(A) الفعالية القصوى
(B) المشعر العلاجي
(C) قوة الدواء
(D) منحني الجرعة والاستجابة المتدرج
منحني الجرعة - والاستجابة الكمي

11. أي مما سيأتي يصف بشكل أدق عملية نقل الإشارة عبر الغشاء المسؤولة عن حدوث فعل الهرمون الستيروئيدي؟

(A) تعمل على التيروزين كيناز المتوضع عبر الغشاء
(B) تفعّل بروتين G والذي يفعل أو يثبط الأدنيليل سيكلاز
(C) الانتشار إلى الستيوبلاسم والارتباط بمستقبل داخل خلوي
(D) انتشار جزئيات STAT عبر الغشاء
(E) فتح أقنية شاردية متوضعة عبر الغشاء

12. أي مما سيأتي يعطي معلومات حول أكبر استجابة يستطع الدواء إحداثها بغض النظر عن الجرعة؟

(A) قوة الدواء
(B) الفعالية القصوى
(C) آلية فعل المستقبل
(D) المشعر العلاجي
(E) النافذة العلاجية

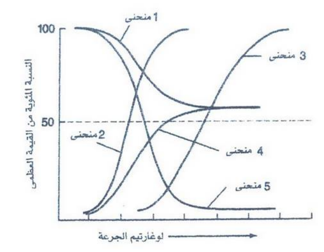
توجيهات: (13-15): يمكن اعتبار كل من المنحنيات التالية آما منحني التركيز - التأثير أو منحني التركيز الارتباط قم باختيار واحد من الخيارات المرقمة أبجدية والتي تناسب عبارة من العبارات المرقمة من 13 إلى 15.

(A) المنحني 1
(B) المنحني 2
(C) المنحني 3
(D) المنحني 4
(E) المنحني 5

13. يصف النسبة المئوية لارتباط مقلد تام بمستقبلاته عند ما يزداد تركيز مقلد جزئي من قيم منخفضة إلى قيم عالية جداً

14. يصف نسبة *التأثير* عندما يتواجد مقلد تام على مدى التجربة، وعندما يزداد تركيز مقلد جزئي من قيم قليلة إلى قيم عالية جداً

15. يصف النسبة المئوية الارتباط مقلد جزئي يبدو *تأثيره* ممثلاً بالمنحنى 4، وذلك في حالة احتواء الجهاز على العديد من المستقبلات الاحتياطية



الإجابات:

1. لم تعط أي معلومات حول قدر الفعل المدر الأعظمي لأي من الدوائين. كما أنه لم تعط أي معلومات عن السمية، وحقيقة حدوث استجابة ما باستعمال جرعة أقل من الدواء X لا تشير إلا إلى أن X أقوى من Y بنسبة 500/5. والجواب هو **(B)**.

2. يجب استخدام منحنيات الجرعة - والاستجابة المتدرج لتحديد الفعالية القصوى (الاستجابة القصوى). أما منحنيات الجرعة - والاستجابة الكمية فهي تبين فقط تواتر حدوث استجابة محددة قد تكون علاجية (ED) أو سمية (TO). وإن قسمة TD_{50} على ED_{50} يعطي المشعر العلاجي. الجواب هو **(A)**.

3. هذه منحنيات جرعة - استجابة متدرجة بسيطة. إن الدواء A هو الأقوى، والدواء C هو الأضعف. كما أن الدواء A أقل فعالية من كل من الدوائين B وC. والجواب هو **(D)**.

4. إن الخيار من **(B)** و**(C)** غير صحيحين، وذلك لأن البندولول يعمل على مستقبلات بيتا ويحصر منبهات مستقبلات بيتا. وإن تأثير الدواء عكوس، ولذلك فإن الجواب **(A)** غير صحيح. أما مقلد المستقبل الاحتياطي فهو عبارة لا معنى لها لصرف الانتباه. والجواب هو **(D)**.

5. في حين أنه بعض أنواع المستقبلات يظهر أنها تحتجز في الستيوبلاسم تحت ظروف معينة، فإنه لا فرق بين المستقبلات الاحتياطية وغيرها من المستقبلات. ويمكن تعريف المستقبلات الاحتياطية بأنها المستقبلات التي لا تلزم لربط الدواء عندما نريد الحصول على استجابة قصوى. وتؤثر المستقبلات الاحتياطية على *حساسية* جملة المقلد. وليس على الفعالية القصوى، وذلك لأن الاحتمالية الإحصائية لحدوث تفاعل ما بين الدواء والمستقبل تزيد مع ازدياد العدد الكلي للمستقبلات. وإذا لم ترتبط المستقبلات الاحتياطية بجزيء المقلد فهي لا تفعل جزيء المستفعلة. إن كون EC_{50} وK_d يشير إلى وجود مستقبلات احتياطية. والجواب هو **(B)**.

6. لم تعط أي معلومات حول مدى أمان هذه الأدوية، وإنما فقط النسبة المئوية للأشخاص اللذين ظهرت لديهم الاستجابة. وكذلك لم تعط أي معلومات حول الفعالية والتي لا تستخلص في العادة من معطيات الجرعة - الاستجابة الكمية. وعلى الرغم من أن كلا الدوائين يحدثان تأثير علاجياً. إلا أنه لم تعط أي معلومات حول آليات مستقبلهما. وبما أنه لا تتوفر معطيات حول السمية، فلا يمكننا تحديد المشعر العلاجي. والجواب هو **(D)** لأن قيمة ED_{50} للدواء B (1 ملغ) هي أقل من قيمتها للدواء A (3 ملغ).

7. حيث أن الـ terbutaline يتفاعل مع المستقبلات الأدرنرجية وأن الليكوترويين يتفاعل مع مستقبلات الليكوترويين، فلا يمكن للتربوتالين أن يكون حاصراً دوائياً لليكوترويين. ونظراً لأن ما ينجم عن تفعيل المستقبل الادرينرجي يعاكس الأفعال الناجمة عن تفعيل مستقبل الليكوترويين، فإن التربوتالين هو بالضرورة حاصر فيزيولوجي، والجواب هو **(C)**.

8. يتفاعل المعاكس الكيميائي مباشرة (كيميائياً) مع الدواء المقلد وليس مع المستقبل. والجواب هو (D).
9. إن المعاكس الدوائي يحتل المستقبلات دون تفعيلها. والجواب هو (A).
10. إن منحنيات الجرعة - والاستجابة الكمية توفر لنا معلومات حول التوزع الإحصائي للحساسية الدوائية. الجواب هو (E).
11. إن الهرمونات الستيروئيدية (مثل الكورتيزول، الهرمونات الجنسية، والألدوسترون). تنتشر عبر الغشاء الخلوي إلى الستيوبلاسم لترتبط بمستقبل داخل خلوي. ومن ثم يقوم معقد هرمون - مستقبل بتفعيل عملية التعبير عن المورثة. الجواب هو (C).
12. تمثل الفعالية العظمى أكبر استجابة يمكن للدواء إحداثها. الجواب هو (B).
13. إن ارتباط المقلد التام سوف ينقص عندما يزداد تركيز المقلد الجزئي إلى مستويات عالية جداً. وعندما يزيح المقلد الجزئي أكثر فأكثر من جزئيات المقلد التام، فإن نسبة المستقبلات التي ترتبط بالمقلد التام سوف تهبط إلى الصفر، أي المنحني 5. والجواب هو (E).
14. يوضح المنحني 1 استجابة الجهاز الحيوي عندما يجتمع فيه تركيز عالٍ ثابت من المقلد التام مع تراكيز متزايدة من المقلد الجزئي. ويحدث هذا لأن النسبة المتزايدة من المستقبلات التي تربط المقلد الجزئي سوف تحدث في النهاية تأثيراً أعظمياً نموذجياً للمقلد الجزئي. والجواب هو (A).
15. إن المقلدات الجزئية (كما المضاهئات التامة) ترتبط إلى 100٪ من مستقبلاتها عندما يكون تركيزها مرتفعاً بدرجة كافية. ولذلك فإن منحني الارتباط (ولكن ليس منحني التأثير) سوف يتناهى إلى قيمة 100٪. وإذا ما كان منحني التأثير هو المنحني رقم 4 وكان العديد من المستقبلات الاحتياطية موجوداً، فإن منحنى الارتباط يجب أن ينزاح إلى اليمين من المنحني 4 ($K_d > EC_{50}$). ولذلك فإن المنحنى 3 يوافق الشرح أفضل من المنحني 2. والجواب هو (C).

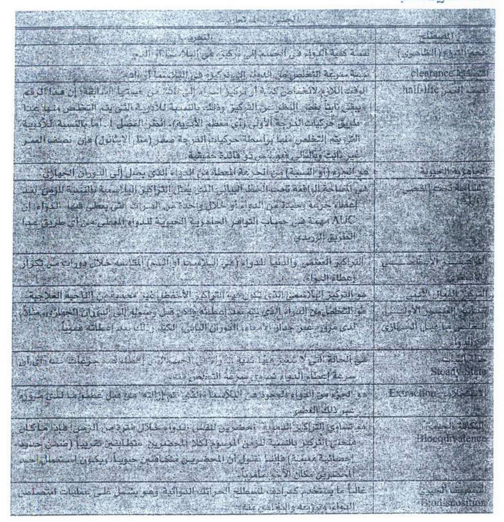
3 الحرائك الفارماكولوجية Pharmacokinetics

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- حساب نصف عمر الدواء اعتماداً على تصفيته وحجم توزعه Volumi of distribution.
- حساب جرعات التحميل loading والصيانة Maintenance للأدوية الفموية أو الوريدية انطلاقاً من المعطيات التالية: التركيز العلاجي الأدنى، الجاهزية الحيوية، التصفية، وحجم التوزع.
- حساب التعديل اللازم على الجرعة لمريض ذو وظيفة كلوية ضعيفة.

احفظ التعاريف التالية



الجدول (مصطلحات)

المصطلح	التعريف
حجم التوزع (الظاهري)	نسبة كمية الدواء في الجسم إلى تركيزه في البلاسما أو الدم
التصفية clearance	نسبة سرعة التخلص من الدواء إلى تركيزه في البلاسما أو الدم
نصف العمر half-life	الوقت اللازم لانخفاض كمية أو تركيز الدواء إلى النصف من قيمتها السابقة؛ إن هذا الرقم يبقى ثابتاً بغض النظر عن التركيز وذلك بالنسبة للأدوية التي يتم التخلص منها عن طريق حركيات الدرجة الأولى (أي معظم الأدوية). انظر الفصل ١. أما بالنسبة للأدوية التي يتم التخلص منها بواسطة حركيات الدرجة صفر (مثل الإيثانول) فإن نصف العمر غير ثابت وبالتالي فهو ليس ذو فائدة حقيقية
الجاهزية الحيوية	هو الجزء (أو النسبة) من الجرعة المعطاة من الدواء الذي يصل إلى الدوران الجهازي.
المساحة تحت المنحني (AUC)	هي المساحة الواقعة تحت الخط البياني الذي يمثل التراكيز البلاسمية بالنسبة للزمن بعد إعطاء جرعة وحيدة من الدواء أو خلال واحدة من الفترات التي يعطى فيها الدواء. إن AUC مهمة في حساب التوافر الجاهزية الحيوية للدواء المعطى من أي طريق عدا الطريق الوريدي
التراكيز الأعظمية والأصغرية	التراكيز العظمى والدنيا للدواء (في البلاسما أو الدم) المقاسة خلال دورات من تكرار إعطاء الدواء
التركيز الفعال الأدنى	هو التركيز البلاسمي الذي تكون فيه التراكيز الأخفض غير مجدية من الناحية العلاجية.
تأثير العبور الأولي، التخلص ما قبل الجهازي من الدواء	هو التخلص من الدواء الذي يتم بعد إعطائه ولكن قبل وصوله إلى الدوران الجهازي، مثلاً لدى مروره عبر جدار الأمعاء، الدوران البابي، الكبد، وذلك بعد إعطائه فموياً.
حالة الثبات Steady State	هي الحالة التي لا تتغير فيها تراكيز الدواء في الجسم الآن إعطاؤه بجرعات متكررة أي أن سرعة إعطاء الدواء تساوي سرعة التخلص منه
الاستخلاص Extraction	هو الجزء من الدواء الموجود في البلاسما والذي تم إزالته من قبل عضو ما لدى مروره عبر ذلك العضو.
التكافؤ الحيوي Bioequivalence	هو تساوي التراكيز الدموية لمحضرين لنفس الدواء خلال فترة من الزمن؛ فإذا ما كان منحني التركيز بالنسبة للزمن المرسوم لكلا المحضرين متطابقين تقريباً (ضمن حدود إحصائية معينة) فإننا نقول أن المحضرين متكافئين حيوياً، ويكون استعمال أحد المحضرين مكان الآخر مأموناً.
التصرف الحيوي Biodisposition	غالباً ما يستخدم كمرادف لمصطلح الحرائك الدوائية وهو يشمل على عمليات امتصاص الدواء وتوزعه والتخلص منه.

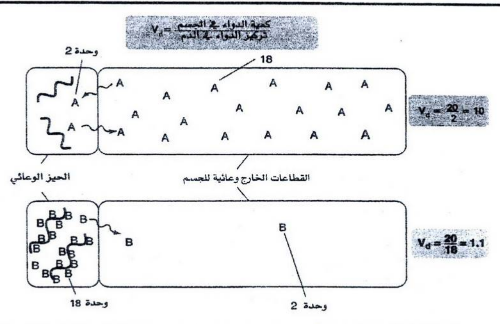
المفاهيم

A. **التركيز الدوائي الفعال:** إن التركيز الدوائي الفعال هو تركيز الدواء عند موقع المستقبل (خلافاً لتركيز الدواء والذي يسهل قياسه، كما في الدم مثلاً). وفيما عدا الأدوية المطبقة موضعياً، فإن هذا التركيز غالباً ما يكون متناسباً مع تركيز الدواء في البلاسما. إن التركيز البلاسمي يعتمد على سرعة إدخال الدواء (عبر الامتصاص) إلى البلاسما، وسرعة توزعه إلى النسج المحيطة (بما فيها الأعضاء المستهدفة)، وسرعة التخلص من الدواء أو فقدانه من الجسم. وإن كل العمليات السابقة الذكر تعتمد على الزمن؛ إلا أنه بمعرفة سرعة دخول الدواء، فإنه يمكننا التعبير عن العمليات الأخرى بشكل جيد عن طريق عاملين أساسيين: حجم التوزع والتصفية. إن لهذين العاملين قيم خاصة يتفرد بها كل دواء لدى إعطائه لمريض معين، إلا أن لها في الوقت ذاته قيماً وسطياً عند الأخذ بعين الاعتبار مجموعة كبيرة من المرضى، ومن هنا يمكننا استخدام هذه القيم للتنبؤ بالتراكيز الدوائية.

B. **حجم التوزع(V_d):** يرتبط حجم توزع كمية الدواء في الجسم مع التركيز البلاسمي (الشكل 3-1) وفقاً للعلاقة التالية:

$$V_d = \frac{\text{كمية الدواء في الجسم}}{\text{تركيز الدواء في الدم}} \qquad (1)$$

(وحدات = حجم)



الشكل 3-1: تأثير ارتباط الدواء على حجم التوزع. إن الدواء A لا يرتبط بالجزئيات الكبيرة (الخطوط المتموجة الغامقة) الموجودة في الحيزين الوعائي أو خارج الوعائي لهذه المتعضية الافتراضية في هذا الرسم. إن الدواء A ينتشر بحرية بين هذين القطاعين، وبوجود 20 وحدة من الدواء في الجسم فإن توزع الدواء بعد الوصول لحالة الثبات يعطي تركيزاً دموياً قدره 2. أما الدواء B فهو يرتبط بشراهة مع البروتينات في الدم. وإن انتشار الدواء B هو أقل بكثير من A. وعند الوصول لحالة الثبات، فإن وحدتين فقط تكون قد انتشرت إلى الحجم خارج الخلوي وتترك ورائها 18 وحدة في الدم. وفي كلتا الحالتين فإن الكمية الكلية للدواء في الجسم متساوية (20 وحدة)، إلا أن الحجمين الظاهريين للتوزع شديدا الاختلاف.

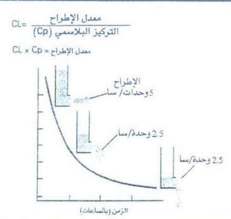
- إن الرقم المحسوب والذي يمثل الحجم الظاهري للتوزع ليس له مكافئ فيزيائي مباشر. فإذا ما كان الدواء مرتبطاً بشراهة في النسج المحيطية، فإن تركيز الدواء في البلاسما قد ينخفض إلى قيم منخفضة جداً في حين أن الكمية الكلية للدواء في الجسم كبيرة. وكنتيجة لذلك، فإن حجم التوزع قد يتجاوز بحد كبير الحجم الكلي للجسم. فعلى سبيل المثال، فإن قيمة V_d لـ quinacrine هي 50 ألف لتر عند شخص يبلغ حجم جسمه 70 لتراً. ومن ناحية أخرى، فإن دواء الذي يتم احتجازه في قطاع البلاسما بشكل كامل سوف يكون له حجم توزع مساو لحجم البلاسما (أي حوالي 4٪ من وزن الجسم). ويمكن لحجم توزع الأدوية التي ترتبط في الأحوال الطبيعية إلى بروتينات البلاسما مثل الألبومين أن يتغير بوجود أمراض في الكبد (عبر انخفاض إنتاجه للبروتين) والكلية (عبر ضياع البروتين في البول).

C . **التصفية (CL)**: تربط التصفية ما بين سرعة التخلص من الدواء إلى تركيزه البلاسمي:

$$CL = \frac{\text{سرعة لتخلص من الدواء}}{\text{التركيز البلاسمي للدواء}} \quad (2)$$

(الوحدات المستخدمة لقياس CL هي وحدة الحجم لكل وحدة زمن)

بالنسبة لدواء يجري التخلص منه وفقاً لحركيات الدرجة الأولى، فإن التصفية تكون ثابتة، أي أن نسبة سرعة التخلص من الدواء إلى تركيزه البلاسمي تبقى ثابتة بغض النظر عن التركيز البلاسمي (شكل 3-2). ويتراوح مقدار التصفية للأدوية المختلفة من كونها جزء صغير من الجريان الدموي إلى حد أعظمي من الجريان الدموي الكلي إلى العضو الذي يتم فيه التخلص من الدواء. إن تصفية دواء معين من قبل عضو ما يساوي إلى قدرة استخلاص العضو لهذا الدواء مضروباً بسرعة وصول الدواء إلى العضو. ولذلك فإن تصفية الدواء الذي يتم استخلاصه بشكل عالي الكفاءة من قبل عضو ما غالباً يتحدد تبعاً للصبيب الدموي، فمثلاً تتم تصفية الدم بشكل كامل من الدواء لدى مروره عبر العضو. وفي حالة أدوية كهذه، فإن التصفية الكلية من الجسم تعتمد على جريان الدم عبر العضو الذي يتم فيه التخلص من الدواء.



الشكل 3-2: تبقى تصفية معظم الأدوية ثابتة على مدى مجال واسع من التراكيز البلاسمية وبما أن سرعة التخلص من الدواء مساوية للتصفية مضروبةً بالتركيز البلاسمي، فإن التخلص من الدواء سيكون سريعاً في البداية ومن ثم يتباطئ مع انخفاض التركيز.

وفي مثل هذه الحالة، والحالات الأخرى (في حال وجود مرض أو أدوية تبدل من الصبيب الدموي قد يكون لها تأثير كبير على التصفية أكثر من تأثير الأمراض التي تصيب العضو نفسه.

> **مهارة حفظية: إطراح الدواء من الدرجة صفر**
> **(انظر الفصل 1)**
>
> إن الغالبية العظمى من الأدوية المستخدمة سريرياً تخضع لحركيات الدرجة الأولى المشروحة في النص. عدد أسماء ثلاثة أدوية هامة لا تخضع لهذه القاعدة. *جواب هذه المهارة موجود في آخر هذا الفصل.*

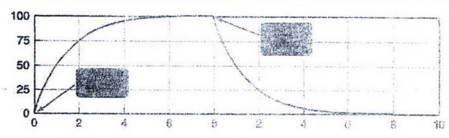
D. **نصف العمر:** إن نصف العمر ($t\frac{1}{2}$) هو عامل يجري استنتاجه، وهو يتحدد بصورة كاملة من حجم التوزع والتصفية. ويمكن تحديد نصف العمر من خلال المخطط الذي يمثل المستوى الدموي للدواء بالنسبة للزمن (شكل 3-1)، أو من العلاقة التالية:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL} \qquad (3)$$

وحتى يمكن التنبؤ بتغيرات نصف العمر فإننا نحتاج لمعرفة كل من المتغيرين الرئيسيين (V_d و CL). وإن الأمراض، والعمر، ومتغيرات أخرى تبدل تصفية الدواء بشكل أكثر بكثير من تغييرها لحجم توزع هذا الدواء. إلا أن نصف عمر الدواء قد لا يتغير على الرغم من تناقص تصفيته إذا ما تناقص حجم التوزع بنفس الوقت. ويحدث ذلك على سبيل المثال عندما يعطى الليدوكائين إلى مرضى قصور القلب الاحتقاني. ويحدد نصف العمر السرعة التي يزداد معها تركيز الدواء في الدم خلال تسريبه المستمر بمعدل ثابت وكذلك السرعة التي ينقص بها هذا التركيز بعد إيقاف التسريب (الشكل 3-3).

E. **الجاهزية الحيوية:** إن الجاهزية الحيوية للدواء هو ذلك الجزء (F) Fraction من الجرعة المعطاة والتي تصل إلى الدوران الجهازي. وإن الجاهزية الحيوية يعتبر كاملاً (أو 100٪) في حالة إعطاء الدواء وريدياً. بتأثير الامتصاص الغير كامل (أو كما يحدث في الأمعاء، عبر قذف الدواء بواسطة الناقل المعوي P-glycoprotein)، الاستقلاب بالعبور الأولي، أو أي توزع للدواء إلى النسج الأخرى الذي يحدث قبل دخول الدواء إلى الدوران الجهازي. وحتى بالنسبة للأدوية ذات الجاهزية الحيوية المتساوي، فإن الدخول إلى الدوران الجهازي يحدث على مدى فترات متفاوتة من الزمن وهذا يعتمد على تركيبة الدواء وعوامل أخرى. ولكي ندخل هذه العوامل في الاعتبار، فإننا نقوم بمكاملة integration التراكيز البلاسمية على مدى الزمن لنحصل على ما يسمى **بالمساحة تحت منحنى التراكيز البلاسمية area under the Plasma concentration curve (AUC)** (الشكل 3-4).

F. **الاستخلاص Extraction:** يمكن تحديد عملية إزالة الدواء من قبل عضو ما عن طريق معدل الاستخلاص extraction أو الجزء من الدواء الذي تم إزالته من التروية الدموية لعضو ما أثناء مروره فيه



شكل 3-3: التراكيز البلاسمية (على شكل نسبة مئوية من التركيز الأعظمي) لدواء يعطى عن طريق **التسريب الوريدي بمعدل** ثابت لمدة ثمانية أضعاف نصف العمر ومن ثم يوقف. يرتفع التركيز تدريجياً مع الزمن، **وهو دائماً يصل إلى 50٪ من حالة** الاستقرار Steady State بعد انقضاء فترة تساوي نصف عمر واحد، و75٪ بعد نصفي عمر، **و87.5٪ بعد ثلاثة أنصاف عمر،** **وهكذا. إن تناقص التركيز بعد إيقاف إعطاء الدواء يتبع نفس نمط هذا** المنحني: **يبقى 50٪ بعد انقضاء نصف عمر واحد،** 25٪ بعد انقضاء نصفي عمر، الخ. تتميز الأدوية التي تتبع نمط حركيات الدرجة **الأولى أن كلا طرفي المنحني المتزايد** والمتناقص يسميان نحو حالة الاستقرار (وضع الثبات steady state).

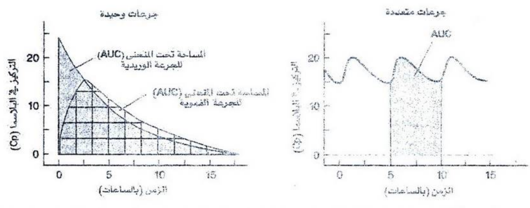
(الشكل 3-5)، وبعد وصول التركيز في البلاسما إلى حالة الاستقرار، فإن **معدل الاستخلاص هو أحد مقاييس** لعملية التخلص من الدواء بواسطة هذا العضو. وإن الأدوية التي تتمتع **بمعدل استخلاص كبدي مرتفع يكون تأثير** المرور عليها كبيراً؛ وبالتالي فإن الجاهزية الحيوية لهذه الأدوية بعد **إعطائها عن طريق الفم سيكون منخفضاً.**

G. **نظام الجرعة الدوائية:** إن برنامج الجرعة هو عبارة عن خطة توضع **من أجل إعطاء الدواء على مدى** فترة من الزمن. وإن برنامج الجرعة المناسب هو الذي يحقق لنا **مستويات علاجية من الدواء في الدم** من دون تجاوز التركيز السمي الأدنى. وللمحافظة على التركيز **البلاسمي للدواء ضمن مجال محدد** على مر فترات طويلة من العلاج، فإننا نستخدم خطة جرعات **الصيانة. أما إذا دعت الضرورة لبلوغ** المستوى المنشود للدواء في البلاسما بسرعة فإننا نستخدم **جرعة تحميل dose loading وذلك** «التحميل» حجم التوزع بالدواء. وتعتمد خطة الجرعة على معرفتنا بكل **من التركيز العلاجي الأدنى** والتركيز السمي الأدنى للدواء، وكذلك تصفيته وحجم توزعه.

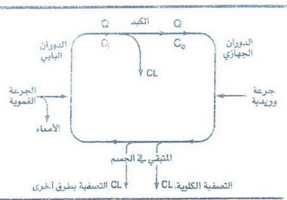
1. جرعة الصيانة: على اعتبار أن معدل إعطاء الدواء بجرعته الصيانة **مساو لمعدل التخلص منه في** حالة الاستقرار (وهذا في الحقيقة تعريف حالة الاستقرار)، فإن **جرعة الصيانة تتعلق بالتصفية** (من المعادلة [2] السالفة الذكر).

$$\text{معدل إعطاء الجرعة} = \frac{\text{التصفية} \times \text{التركيز البلاسمي المنشود}}{\text{الجاهزية الحيوية}} \qquad (4)$$

لاحظ أن لا علاقة مباشرة لحجم التوزع بهذا القانون، وإن المعدل **المحسوب لجرعة الصيانة هو** الجرعة الوسطية في واحدة الزمن. وعندما نجري مثل هذه الحسابات **علينا التأكد أن**



الشكل 3-4: تستخدم المساحة تحت المنحني لحساب الجاهزية الحيوية. ويمكن الحصول على AUC **إما من الدراسات المجراة على** جرعة وحيدة (الرسم الأيسر) أو على قياسات لعدة جرعات (الرسم الأيمن). وتحسب الجاهزية **الحيوية (F) من: طريق الإعطاء** AUC/ وريدياً AUC.



الشكل 3-5: توضح هنا مبادئ استخلاص الدواء وتأثير العبور الأولي. إن جزءاً من الجرعة الفموية (الملونة) يضيع عبر استقلابه في المعي والكبد قبل دخوله إلى الدوران الجهازي: وهذا هو تأثير العبور الأولي. وإن استخلاص الدواء من الدوران من قبل الكبد يساوي إلى الجريان الدموي مضروباً بالفرق ما بين تركيز الدواء الداخل والخارج، أي هو $Q \times (C_i-C_o)$.

الوحدات متوافقة. فعلى سبيل المثال، إذا ما كانت واحدة التصفية مل/د، فإن معدل الجرعة الناتج يقاس بالدقيقة، وفي حالة المعالجة المزمنة، يحبذ إعطاء الدواء عن طريق الفم؛ لذلك يجب أن تعطى الجرعات مرة واحدة فقط أو مرات قليلة في اليوم. وإن مقدار الجرعة اليومية (الجرعة بالدقيقة × 60 دقيقة × 24 ساعة) في امتداد مبسط لما ذكر سابقاً. وعادة يتم تحديد عدد الجرعات التي تعطى في اليوم من نصف عمر الدواء والفرق بين التركيز العلاجي الأدنى والتركيز السمي الأدنى (راجع فقرة النافذة العلاجية، أدناه).

وإذا ما دعت الضرورة للمحافظة على التركيز فوق المستوى العلاجي الأدنى على الدوام، فإننا يمكن أن نعطي إما جرعة أكبر على فواصل طويلة أو جرعات أصغر كفواصل أكثر تواتراً وعندما يكون الفرق ما بين التركيزين السمي والعلاجي صغيراً فإننا يجب أن نعتمد على طريقة إعطاء الدواء بجرعات أصغر وبفواصل أكثر تجنباً لسمية الدواء.

2. **جرعة التحميل:** إذا ما دعت الحاجة للوصول إلى التركيز العلاجي بسرعة وكان حجم التوزع كبيراً، فإننا بحاجة إلى جرعة تحميل كبيرة تعطى عند بداية العلاج. ويتم حسابها من المعادلة التالية:

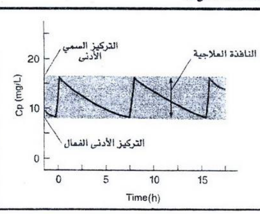
$$\text{جرعة التحميل} = \frac{\text{حجم التوزع} \times \text{التركيز البلاسمي المنشود}}{\text{الجاهزية الحيوية}} \quad (5)$$

لاحظ أن التصفية لا تدخل في حساب هذه العلاقة. وإذا ما كانت جرعة التحميل كبيرة جداً (V_d أكبر بكثير من حجم الدم)، فإن الجرعة يجب أن تعطى ببطء لتجنب ارتفاع ذروة التركيز البلاسمي إلى مستويات عالية عن الحد خلال طور التوزع.

H. **النافذة العلاجية:** إن النافذة العلاجية theraoeutic window هي المسافة الآمنة التي تفصل التركيز العلاجي الأدنى عن التركيز السمي الأدنى للدواء. ونستخدم هذا المفهوم عندما نريد تحديد المجال المقبول للمستويات البلاسمية للدواء عندما نعد برنامجاً للجرعة. لذلك فالتركيز الفعال الأدنى عادة ما يحدد المستويات الدنيا **trough** المرغوبة للدواء الذي يعطى بشكل متقطع، في حين أن التركيز السمي الأدنى يحدد التركيز البلاسمي الأعظمي **peak** المسموح به. فعلى سبيل المثال: إن للتيوفللين مجالاً علاجياً يتراوح ما بين 7 إلى 10 ملغ/ل، ومجالاً سمياً يتراوح ما بين 15 إلى 20 ملغ/ل. ولذلك فإن النافذة العلاجية للمريض يجب أن تظل محصورة بين المجال 8–17 ملغ/ل (الشكل 3-6). وللأسف فإن التراكيز العلاجية والسمية لبعض الأدوية تتفاوت بشكل كبير عن مريض لآخر بحيث يستحيل التنبؤ بالنافذة العلاجية عند مريض ما. وإن أدوية كهذه يجب أن تعاير وتضبط عند كل مريض على حده.

I. **ضبط الجرعة عندما يؤثر المرض على التخلص من الدواء:** غالباً ما تؤدي أمراض الكلية أو انخفاض النتاج القلبي إلى إنقاص تصفية الدواء المعتمدة على الوظيفة الكلوية. إما تأثر التصفية بالأمراض الكبدية فهو أقل شيوعاً إلا أنه قد يحدث. ويمكن تصحيح الجرعة عند مريض سوء الوظيفة الكلوية عبر ضرب الجرعة الوسطية عند الشخص الطبيعي في معدل تصفية الكرياتنين عند المريض إلى تصفية الكرياتنين الطبيعية (وهي تقرب من 100 مل/د أو 6 ل/سا).

$$\text{الجرعة المعدلة} = \text{الجرعة الوسطية} \times \frac{\text{تصفية الكرياتنين عند المريض}}{\text{100 مل/د}} \quad (6)$$



الشكل 3-6: النافذة العلاجية للتيوفللين عند مريض عمره 13 سنة. إن التركيز الفعال الأدنى عند هذا المريض هو 8 ملغ/ل؛ والتركيز السمي الأدنى هو 16 ملغ/ل. أشير إلى النافذة العلاجية بالمنطقة الملونة. ولكي نحافظ على التركيز البلاسمي Cp ضمن هذه النافذة، يجب أن يعطى الدواء مرة واحدة على الأقل كل فترة زمنية مساوية لنصف العمر (7.5 ساعة عند هذا المريض)، وذلك لأن التركيز الفعال الأدنى هو نصف التركيز السمي الأدنى ولأن Cp سوف يتناقص بمقدار 50٪ لدى انقضاء نصف عمر واحد. (**ملاحظة:** تنطبق هذه الفكرة على الأدوية المعطاة بالشكل الاعتيادي، آني التحرر. إما التراكيب الدوائية بطيئة التحرر، فيمكن غالباً أن تعطى على فواصل أطول).

إن هذه المقاربة المبسطة تتجاهل الطرق غير الكلوية لتصفية الدواء والتي قد تكون ذات أهمية. فإذا ما كانت تصفية الدواء تتم جزئياً عبر الكلية وجزئياً عبر طرق غير كلوية، فإن المعادلة السابقة ينبغي تطبيقها على الجزء من الجرعة الذي يتم التخلص منه بواسطة الكلية. فمثلاً، إذا كانت تصفية 50٪ من الدواء تتم في الكلية و50٪ في الكبد، وكانت الجرعة الطبيعية 200 ملغ/يوم، فإن الجرعة المصححة عند مريض تبلغ تصفية الكرياتنين لديه 20 مل/د ستكون:

الجرعة = **100 ملغ/ يوم** + **100 ملغ/ يوم** × $\frac{\text{20 مل/ د}}{\text{100 مل/ د}}$ (7)

الجرعة = **100 ملغ/ يوم** + **20 ملغ/ يوم** = **120 ملغ يوم**

أسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-2: أدخل السيد جونز إلى المستشفى بسبب إصابته بذات رئة بالجراثيم سلبية الغرام وتم وصف صاد حيوي هو توبرامايسين tobramycin. وإن قيمة CL وV_d للتوبرامايسين هي 80 مل/د و40 لتر، على الترتيب.

1. ما هي جرعة الصيانة الواجب إعطاؤها وريدياً كل 6 ساعات حتى نحصل في النهاية على تراكيز بلاسمية تبلغ 4 ملغ/ل بعد الوصول لحالة الاستقرار؟
   - **(A)** 0.32 ملغ
   - **(B)** 19.2 ملغ
   - **(C)** 115 ملغ
   - **(D)** 160 ملغ
   - **(E)** 230 ملغ
2. إذا أردت أن تعطي السيد جونز جرعة تحميل وريدية للوصول السريع إلى تركيز علاجي في البلاسما يبلغ 4 ملغ/ل، فكم يتوجب عليك أن تعطي المريض؟
   - **(A)** 0.1 ملغ
   - **(B)** 10 ملغ
   - **(C)** 115.2ملغ
   - **(D)** 160 ملغ
   - **(E)** ولا أي مما سبق
3. على الرغم من تقيدك التام بالمبادئ الأساسية لحركيات الدواء، فإن مريضك الذي وضعته على المعالجة بالديجوكسين حدث لديه تسمم بالديجوكسين. ويبلغ مستوى الديجوكسين في البلاسما لديه 4 نانوغرام/مل. والوظيفة الكلوية طبيعية ونصف العمر البلاسمي للديجوكسين عند هذا المريض هو 1.6 يوم. فكم عليك أن توقف الديجوكسين لكي يصل المريض إلى مستوى أكثر أماناً ولكنه علاجي بنفس الوقت ويبلغ 1 نانوغرام/مل؟
   - **(A)** 1.6 يوم
   - **(B)** 2.4 يوم
   - **(C)** 3.2 يوم

(D) 4.8 يوم
(E) 4.6 يوم

4. يتم تخليص الجسم من كل من الفيرابامبل والفينيتوين عبر استقلابهما في الكبد. وتبلغ تصفية الفيرابامبل 1.5 ل/د (وهي مساوية تقريباً للجريان الدموي إلى الكبد)، في حين أن تصفية الفينيتوين تبلغ 0.1 ل/د. وعندما نعطي هذين المركبين مع دواء يزيد الأنزيمات الكبدية المستقبلة للدواء مثل الرايفامبين rifampin، فأي مما سيأتي يرجح حدوثه؟
   (A) إن تصفية كل من الفيرابامبل والفينيتوين سيزداد
   (B) إن تصفية كل من الفيرابامبل والفينيتوين سينقص
   (C) لن تتغير تصفية الفيرابامبل، في حين تزداد تصفية الفينيتوين
   (D) لن تتغير تصفية الفينيتوين في حين تزداد تصفية الفيرابامبل

5. أدخل رجل عمره 60 عاماً إلى المستشفى لإصابته باحتشاء عضلة قلبية ولانظميات بطينية شديدة وإن كلاً للدواء المضاد لاضطراب النظم الذي تم اختياره نافذة علاجية ضيقة: فالتركيز السمي الأصغري للدواء في البلاسما يبلغ 1.5 مرة من التركيز العلاجي الأصغري. كما أن نصف عمر هذا الدواء يبلغ 6 ساعات، ومن الضروري المحافظة على تركيز بلاسمي فوق المستوى العلاجي الأصغري تفادياً لأي اضطراب نظم قد يكون مميتاً. فأي مما سيأتي هو برنامج الجرعة الأكثر ملائمة؟
   (A) مرة في اليوم　　(B) مرتين في اليوم
   (C) ثلاث مرات في اليوم　　(D) أربعة مرات في اليوم
   (E) تسريب وريدي مستمر

6. امرأة عمرها 50 عاماً مصابا بسرطان ثدي منتشر metastatic اختارت أن تشارك في تجربة على علاج كيميائي جديد. ولقد أعطى لها هذا الدواء عبر تسريب وريدي بمعدل ثابت يبلغ 8 ملغ/سا. ولقد تم قياس التراكيز البلاسمية Cp وكانت النتائج كما في الجدول التالي:

الزمن بعد بدء التسريب (ساعة)	التركيز البلاسمي ملغ/ل	الزمن بعد بدء التسريب (ساعة)	التركيز البلاسمي (ملغ/ل)
1	0.8	16	3.7
2	1.3	20	3.84
4	2	25	3.95
8	3	30	4
10	3.6	40	4

فاعتماداً على هذه النتائج فإنه يمكننا الاستنتاج أن:
   (A) حجم التوزع يبلغ 30 لتر
   (B) التصفية هي 2 ل/سا
   (C) يتبع التخلص من الدواء حركيات الدرجة صفر
   (D) نصف العمر هو 8 ساعات
   (E) مضاعفة معدل التسريب سوف يجعل التركيز البلاسمي 16 ملغ/ل عند الساعة 40

7. تدرس عيادة المدينة مشروع استخدام الأدوية غير مسجلة generic من أجل توفير النفقات ولقد تم استشارة أخصائي بعلم الأدوية السريري حول الجاهزية الحيوية للأدوية غير المسجلة. ولقد أعلم المسؤول عن العيادة أن الجاهزية الحيوية لهذه الأدوية
   (A) يبلغ 100٪ وفقاً لأنظمة FDA بالنسبة للمستحضرات المعطاة عن طريق الحقن العضلي
   (B) يبلغ 100٪ بالنسبة للمستحضرات الفموية التي لا تستقلب في الكبد
   (C) تحسب من التركيز الأعظمي للدواء مقسوماً على الجرعة المعطاة
   (D) هو عامل هام وذلك لأن الجاهزية الحيوية تحدد مقدار الجزء من الجرعة المعطاة الذي سيصل إلى الدوران الجهازي
   (E) يساوي 1 (100٪) فقط بالنسبة للأدوية المعطاة بأي من الطرق الخلالية

8. أحضرت امرأة عمرها 19 عاماً إلى المستشفى بسبب وزيز ربوي شديد. ولقد قررت أن تستخدم الثيوفللين الوريدي لعلاجها. وتشتمل متغيرات الحركيات الدوائية للثيوفللين على: V_d تساوي 35 ل، CL تساوي 48 مل/د، نصف العمر 8 ساعات. فإذا ما بدأنا تسريباً وريدياً للثيوفللين بمعدل 0.48 ملغ/د، فكم من الوقت يلزم للوصول إلى نسبة 75-93٪ من حالة الاستقرار النهائية؟

(A) 48 دقيقة تقريباً (B) 5.8 ساعات تقريباً
(C) 6 ساعات تقريباً (D) 8 ساعات تقريباً
(E) 32 ساعات تقريباً

الأسئلة 9-10: حدث لدى مريضك البالغ من العمر 74 عاماً والمصاب باحتشاء عضلة قلبية لانظميات قلبية شديدة. ولقد قررت أن تعطي الليدوكائين لعلاج هذا الاضطراب.

9. تم البدء بالتسريب الوريدي المستمر لليدوكائين بمعدل 1.92 ملغ/د في الساعة 8 صباحاً. وأن متغيرات الحركيات الدوائية لليدوكائين هي: Vd تساوي 77 ل، CL تساوي 640 مل/د، نصف العمر يساوي 1.8 ساعة. إن التركيز البلاسمي في حالة الاستقرار سيكون:

(A) 40 ملغ/ل (B) 3 ملغ/ل
(C) 0.025 ملغ/ل (D) 7.2 ملغ/ل
(E) 3.46 ملغ/ل

10. مضى على المريض وهو يتلقى الليدوكائين 8 ساعات ولقد قررت أن تقيس تركيز الدواء البلاسمي الذي اتضح أنه يساوي نصف القيمة المتوقعة. إن التفسير الأرجح لذلك هو

(A) إن حجم توزع الليدوكائين عند المريض هو نصف القيمة الوسطية المعتادة
(B) إن تصفية الليدوكائين عند المريض تساوي ضعف القيمة الوسطية المعتادة
(C) إن نصف عمر الليدوكائين عند المريض هو أربعة أضعاف القيمة الوسطية المعتادة
(D) إن معدل تسريب الليدوكائين لهذا المريض أنقصت إلى النصف بشكل غير مقصود
(E) هناك خطأ مخبري في إجراء معايرة على الليدوكائين

11. يحتاج مريض ما إلى تسريب Procainamide. ويبلغ نصف عمر هذا الدواء 2 ساعة. ولقد تم البدء بتسريبه الساعة 9 صباحاً. وعند الواحدة بعد ظهر نفس اليوم تم سحب عينية من الدم لقياس تركيز الدواء الذي وجد أنه 3 ملغ/ل. فما هو التركيز المحتمل للدواء في حالة الاستقرار، لنقل مثلاً بعد 48 ساعة من التسريب؟

(A) 3 ملغ/ل (B) 4 ملغ/ل
(C) 6 ملغ/ل (D) 9.9 ملغ/ل
(E) 15 ملغ/ل

12. أدخل مدمن على الأفيونات إلى قسم الإسعاف بحالة سبات عميق. ولقد ذكر رفاقه أنه أخذ جرعة كبيرة من المورفين منذ 6 ساعات. ولقد أظهر تحليل للدم إن مستوى المورفين في الدم يبلغ 0.25 ملغ/ل. فعلى افتراض أن قيم الحركيات الدوائية للمورفين عند هذا المريض هي: Vd يساوي 200 ل، ونصف العمر 3 ساعات، فما هي كمية المورفين التي حقن بها المريض نفسه منذ 6 ساعات؟

(A) 25 ملغ (B) 50 ملغ
(C) 100 ملغ (D) 200 ملغ
(E) إن المعطيات المذكورة أقل من أن تسمح لنا بمعرفة الكمية

13. سوف يتلقى متطوع سليم دواء جديداً في سياق الطور I من التجربة السريرية فإذا علم أن تصفية وحجم توزع الدواء عند هذا الشخص هي 1.386 ل/سا و80 ل، على الترتيب، فإن نصف عمر الدواء عنده يساوي تقريباً

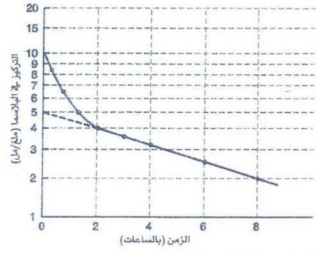
(A) 83 سا (B) 77 سا
(C) 58 ساع (E) 0.02 سا

14. غالباً ما يعطى الجنتاميسين على شكل دفعات bolus وريدية متقطعة تبلغ 100 ملغ ثلاث مرات في اليوم للوصول إلى التركيز البلاسمي الأقصى المنشود وهو 5 ملغ/ل تقريباً. وتتم تصفية الجنتاميسين (والتي تبلغ في الحالة السوية 5.4 ل/سا/70 كغ) بشكل كامل تقريباً عبر الرشح الكبي. إلا أنك وجدت أن تصفية الكرياتنين عند مريضك تساوي ثلث القيمة السوية. لذا فإن برنامج الجرعة البدئي عند هذا المريض سيكون

(A) 20 ملغ ثلاث مرات باليوم
(B) 33 ملغ ثلاث مرات باليوم
(C) 72 ملغ ثلاث مرات باليوم
(D) 100 ملغ مرتين يومياً
(E) 150 ملغ مرتين يومياً

15. إن للإينالابريل (مثبط للأنزيم المحول للأنجيوتنسن) نصف عمر يبلغ 3 ساعات إلا أنه فعال وغير سمي عند معظم المرضى عندما يعطى مرة يومياً. وعلى افتراض أننا لا نعطي الدواء عن طريق الوريد، فإن هذا يشير إلى أن نسبة التركيز السمي الأصغري إلى التركيز الفعال الأصغري للإينالابريل يبلغ على الأقل
(A) 2 (أي أن التركيز السمي هو ضعف التركيز العلاجي)
(B) 8
(C) 21
(D) 256
(E) إن المعطيات المتوفرة غير كافية لإعطاء الجواب

الأسئلة 16-18: تمت دراسة دواء جديد عند 20 متطوعاً سليماً لتحديد المتغيرات الأساسية لحركياته الدوائية. ولقد تم إعطاء جرعة 100 ملغ كدفعه وريدية لكل متطوع ومن ثم حللت العينات الدموية بفواصل مبينة في الشكل أدناه. ولقد تم تمثيل التراكيز البلاسمية الوسطية بواسطة الدوائر السوداء في كل مكان من الأوقات التالية بعد إعطاء الدواء: 5/د، 30 د، 1 سا، 2 سا، 3 سا، 4 سا، 6 سا، 8 سا.



16. إن نصف عمر الدواء الجديد يقارب
(A) 1.5 سا (B) 2 سا
(C) 4 سا (D) 6 سا
(E) 8 سا

17. إن حجم توزع الهواء الجديد يقارب
(A) 0.05 ل (B) 0.1 ل
(C) 5 ل (D) 10 ل
(E) 20 ل

18. إن تصفية الدواء الجديد تقارب
(A) 0.43 ل/سا (B) 0.86 ل/سا
(C) 1.15 ل/سا (D) 2.3 ل/سا
(E) إن المعطيات المتوفرة غير كافية للإجابة

الإجابات

1. تعتمد جرعة الصيانة على المستوى البلاسمي وتصفية الدواء فقط:

معدل الدواء الداخل = معدل الدواء الخارج في حالة الاستقرار

$$\text{الجرعة} = \frac{\text{المستوى البلاسمي في حالة الاستقرار} \times \text{التصفية}}{\text{الجاهزية الحيوية (F)}}$$

$$= \frac{4 \text{ ملغ/ ل} \times 0.08 \text{ ل/د}}{1}$$

$$= 0.32 \text{ ملغ/د}$$

وعندما نعطي الدواء بفواصل قدرها 6 ساعات:

$$= 0.32 \text{ ملغ/ د} \times 60 \text{ د/ سا} \times 6 \text{ سا}$$

$$= 115.2 \text{ ملغ/ جرعة كل 6 ساعات}$$

الجواب هو (B).

2. تعتمد جرعة التحميل على حجم التوزع والتركيز البلاسمي المنشود:

$$\text{جرعة التحميل} = \frac{V_d \times \text{التركيز المنشود}}{\text{الجاهزية الحيوية}}$$

$$\text{جرعة التحميل} = \frac{40 \text{ ل} \times 4 \text{ ملغ/ ل}}{1} = 160 \text{ ملغ}$$

الجواب هو (D).

3. بما أن المستوى الدموي للدواء الخاضع لحركيات الدرجة الأولى يهبط بمقدار 50٪ خلال كل نصف عمر لهذا الدواء، فإن هذا المستوى سيكون 2 نانوغرام/مل بعد 1.6 يوم و1 نانوغرام/مل بعد 3.2 يوم، والجواب هو (C).

4. من الواضح أن الفيراباميل يستقلب بسرعة كبيرة بحيث أنه بمجرد وصول الدواء إلى الكبد يتم اختفاؤه، أي أنه يتحدد وفقاً للجريان الدموي. وإن ازدياد الأنزيمات الكبدية لن يزيد من عملية التخلص من هذا الدواء. إلا أن معدل التخلص من الفينيتوين يتحدد تبعاً لمعدل استقلابه نظراً لأن التصفية أقل بكثير من الجريان الدموي الكبدي، ولذلك فإنه يمكن لتصفية الفينيتوين أن ترتفع فيما لو سبب دواء ما ازدياد في الأنزيمات الكبدية. والجواب هو (C).

5. انطلاقاً من المعلومات المعطاة، فإذا ما كان التركيز العلاجي الأصغري للدواء الافتراضي X في البلاسما هو 100 وحدة، فإن التركيز السمي الأصغري هو 150 وحدة، وإذا ما أعطيت جرعة من الدواء تجعل التركيز البلاسمي 150 وحدة، فإنه يهبط إلى 75 وحدة بعد انقضاء نصف عمر واحد (6 ساعات). وعلى اعتبار أن 75 وحدة هي أقل من التركيز العلاجي الأصغري، فإن الفواصل بين الجرعات طويلة جداً، ولذلك فإن أياً من برامج إعطاء الجرعات بالفواصل المذكورة لن يفي بمتطلبات السؤال. لذا فإن تسريباً وريدياً مستمراً (والذي يمكننا النظر إليه على أنه إعطاء جرعات بشكل متقطع بفواصل متناهية في الصغر) سيكون مناسباً أكثر من أي من البرامج المتقطعة. والجواب هو (E).

6. لدى تفحصنا للمعلومات المدرجة في الجدول، يغدو واضحاً إن التركيز البلاسمي في حالة يقرب من 4 ملغ/ل. كما تبين لنا كذلك إن 50٪ من هذا التركيز قد تم الوصول إليه بعد 4 ساعات من التسريب. ووفقاً لمبدئ التسريب المستمر (الشكل 3-3)، فإنه يلزم مرور نصف عمر واحد للوصول إلى نصف التركيز النهائي؛ ولذلك فإن نصف عمر الدواء هو 4 ساعات. وبتبديل طرفي معادلة جرعة الصيانة (معدل الجرعة = $CL \times Cp$)، فبإمكاننا الاستنتاج أن التصفية = معدل الجرعة Cp أو 2 ل/سا. ويمكن حساب حجم التوزع من معادلة نصف العمر (نصف العمر = $0.693 \times CL/V_d$) وهو يساوي 11.5 ل. إن هذا الدواء يتبع حركيات الدرجة الأولى كما يبدو من الاقتراب المترقي إلى التركيز البلاسمي في حالة الاستقرار. الجواب هو (B).

7. يتم حساب الجاهزية الحيوية من نسبة المساحة تحت المنحني بعد الجرعة الفموية $(AUC_{(po)})$ إلى AUC بعد الإعطاء الوريدي لنفس الجرعة $(AUC_{(IV)})$، الشكل 3-4)، وليس من قياسات التراكيز الأعظمية؛ إن العديد من الأدوية المعطاة فموياً لا تمتص أو تستقلب بشكل كامل في لمعة الأمعاء؛ ولذلك ستكون جاهزيتها الحيوية أقل من 1 حتى ولو لم تستقلب في الكبد. ولا يمكن لإدارة الدواء والغذاء (FDA) أن تشترط حداً للتوافر الحيوي عبر أي طريق، إلا أنها تشترط فقط أن تكون الجاهزية الحيوية عبر هذا الطريق ثابتة إلى حد معقول فيما بين المستحضرات. وإن لبعض الأدوية جاهزية حيوية أقل من 1 حتى عندما تعطى عبر الجلد أو عضلياً.

إن الجاهزية الحيوية هو عبارة عن نسبة كمية من الدواء الموجودة في دم الدوران إلى الكمية المتفاوتة (الموصوفة). والجواب هو (D).

8. إن اقتراب تركيز الدواء في البلاسما إلى قيمته في حالة الاستقرار خلال التسريب المستمر يتبع منحنياً ثابتاً (الشكل 3-3) يرتفع بسرعة بداية ومن ثم ينخفض بالتدريج. كما أن تركيز الدواء يصل إلى 50٪ من حالة الاستقرار لدى انقضاء نصف عمر واحد، 75٪ لدى انقضاء نصفي عمر، 87.5٪ لدى انقضاء ثلاثة، و93.75٪ لدى انقضاء أربعة أنصاف الأعمار.

9. إن هذا الدواء يعطى بشكل متواصل؛ وإن تركيز حالة الاستقرار لدواء يعطى باستمرار يعطى بالعلاقة الموجودة في السؤال 1، لذلك فإن

الجرعة = المستوى البلازمي في حالة الاستقرار × التصفية

$$1.92 \text{ ملغ/د} = CL \times CP_{SS}$$

$$CP_{SS} = \frac{1.92 \text{ ملغ/د}}{CL}$$

$$CP_{SS} = \frac{1.92 \text{ ملغ/د}}{640 \text{ مل/د}}$$

$$CP_{SS} = 0.003 \text{ ملغ أو } 3 \text{ ملغ/ل}$$

الجواب هو (B).

10. إن نصف العمر هو 1.8 ساعة، ويفترض أن يصل التركيز البلاسمي إلى حالة الاستقرار بعد 8 ساعات (أكثر من أربعة أنصاف أعمار حيوية). ومن المعادلة المستخدمة في السؤال 9 نجد أن تركيز حالة الاستقرار يتعلق بالجرعة والتصفية، وليس بحجم التوزع. أما إذا ما كان المستوى البلاسمي للدواء أقل من المتوقع، فإن التصفية عند هذا المريض يجب أن تكون أكبر من المعدل. (في أسئلة من هذا النوع، لا تفترض أن هناك خطأ في التحليل أو الإعطاء ما لم تكن متأكداً إن جميع الإجابات الأخرى خاطئة). الجواب هو (B).

11. اعتماداً على المنحني الذي يربط ما بين التركيز البلاسمي ومدة التسريب (الشكل 3-3)، فإن الدواء سيصل إلى 50٪ من تركيزه النهائي في حال الاستقرار بعد انقضاء نصف عمر واحد، و75٪ بعد اثنين، وهكذا ومن الساعة 9 صباحاً إلى 1 بعد الظهر تكون قد مرت 4 ساعات أو نصف عمر. وذلك، فإن التركيز المقاس الساعة الواحدة يبلغ 75٪ من قيمة حالة الاستقرار ($CP_{SS} \times 0.75$). وسيكون تركيز حالة الاستقرار: 3 ملغ/ل مقسمة على 0.75 أي 4 ملغ/ل. والجواب هو (B).

12. وفقاً للمنحني الذي يربط ما بين انخفاض التركيز البلاسمي والزمن وذلك في الوقت الذي تجري فيه عملية التخلص من الدواء (الشكل 3-3)، فإننا نجد أن تركيز المورفين في البلاسما مباشرة بعد الإعطاء كان أكبر بأربعة مرات من تركيزه عند إجراء القياس والذي تم بعد أخذ المورفين بستة ساعات أو ما يساوي نصفي عمر حيوي. ولذلك فإن التركيز البلاسمي البدئي كان 1 ملغ/ل. ونظراً لأن الكمية الموجودة في الجسم تساوي $Cp \times Vd$ (انظر المعادلة رقم 1 في هذا الفصل)، فإن الكمية المحقونة كانت 200 ل × 1 ملغ/ل، أي 200 ملغ. والجواب هو (D).

13. يمكن تقدير نصف عمر من

$$\text{نصف العمر} = V_d \times \frac{0.693}{CL} \quad \text{(انظر المعادلة رقم 3 في هذا الفصل)}$$

$$= 80 \text{ ل} \times \frac{0.693}{1.386 \text{ ل/سا}}$$

$$= 80 \text{ ل} \times \frac{1}{2 \text{ ل/سا}}$$

$$= 40 \text{ ساعة}$$

الجواب هو (B).

14. إذا ما كانت تصفية الدواء تتم بشكل كامل تقريباً عبر الكلية وانخفضت تصفية الكرياتنين إلى ثلث القيمة السوية، فإنه يجب إنقاص الجرعة اليومية الكلية إلى الثلث. الجواب هو (B).

15. إذا ما أعطي الدواء مرة واحدة فقط في اليوم، فإنه تمر ثمانية أنصاف عمر (24 سا ÷ 3 سا) ينقص خلالها التركيز البلاسمي للدواء قبل حلول موعد الجرعة التالية (الشكل 3-2). ومع مرور كل نصف عمر يتناقص التركيز بمقدار نصف التركيز السابق، أي مرفوعاً إلى القوة الثانية (نصف عمر واحد مرفوع إلى 50٪، نصفي عمر حيوي مرفوع إلى 25٪ وهكذا: نصف عمر واحد، 50٪، نصف عمر، 25٪ الخ. وبما أن الفترة ما بين الجرعات أكبر بثماني مرات من نصف عمر الدواء، فإن التركيز الأعظمي هو أكبر بمقدار 2^8 أو 256 مرة تقريباً من التركيز الأصغري. وإذا ما افترضنا أن الدواء يبقى فعالاً عند وصوله للتركيز الأصغري،

فإن "مساحة" النافذة العلاجية ستكون 256 على الأقل. والجواب هو (D).

16. يطلب منا السؤال هنا تحديد نصف عمر الدواء. وعلى اعتبار أنه لم يتم تحديد نصف عمر التوزع، فإنه بإمكاننا الافتراض أن نصف عمر التخلص من الدواء هو العامل المطلوب، إن طور التخلص من الدواء على مخطط التركيز البلاسمي يأخذ خطاً مستقيماً على المخطط شبه اللوغارتمي، ولذلك يمكن أن نستنتج أن الدواء الجديد يخضع لحركيات الدرجة الأولى، فهو أول ما نحتاجه لتحديد نصف العمر. وإن الخط المستقيم من المنحني يظهر تناقصاً بنسبة 50٪ من الزمن 2. ساعة (4 ملغ/ل) إلى الزمن 8 ساعة (2 ملغ/ل)، ولذلك فإن نصف العمر هو 8 ناقصاً منها 2، أي 6 ساعات وهو الجواب (D).

17. إن V_d، حسب التعريف، هي كمية الدواء في الجسم مقسومة على التركيز البلاسمي. ولتحديد حجم التوزع، فيجب على الدواء أن يكون قد وصل لحالة التوازن بانتشاره إلى حجم التوزع. ولا يتم الوصول للتوازن حتى يكتمل طور التوزع. ولذلك لا يمكننا استخدام أي من المعطيات التي تسبق بدء طور التخلص من الدواء. ومن ناحية أخرى، فإن ما نعرفه من معطيات حول كمية الدواء في الجسم بشكل أكيد هو النقطة التي تقع مباشرة بعد إعطاء الدواء والتي يتساوى فيها هذه الكمية مع الجرعة المعطاة ونحن بحاجة لأن نعرف ما هو مقدار التركيز البلاسمي فيما لو كان التوزع آنياً. وهذا هو هدف تمديد الخط المستقيم حتى زمن الصفر. وإن الخط المتقطع يبين لنا منحني التركيز البلاسمي الذي كنا سنحصل عليه فيما لو كان التوزع يحدث آنياً. ونستنتج من تقاطع الخط الممدد مع محور التركيز البلاسمي إن تركيز الدواء في البلاسما سيكون 5 ملغ/ل. ولذلك فإن V_d = 100 ملغ/5 ملغ/ل، أي 20 ل وهو الجواب (E).

18. إن CL، حسب التعريف، تساوي معدل التخلص من الدواء مقسوماً على التركيز البلاسمي. إلا أننا لم نعط معلومات مباشرة عن معدل التخلص من الدواء. ومن ناحية أخرى، فلقد كنا قد حددنا نصف عمر وحجم توزع الدواء، لذلك فبإمكاننا حساب التصفية من العلاقة: نصف العمر = $0.693 \times V_d \div CL$. وبتعديل المعادلة يصبح: $CL = 0.693 \times V_d \div E\ ½$. وباستخدام المعطيات من السؤالين 16 و17 يصبح لدينا $0.693 \times$ 20 ل ÷ 6 سا، أي 2.3 ل/سا (تقريباً). والجواب هو (D).



4 استقلاب الدواء

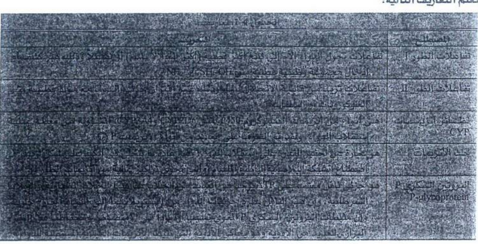
الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- معرفة الطورين الرئيسيين I وII للتفاعلات الاستقلابية.
- شرح آلية حث الأنزيمات الكبدية ومعرفة ثلاثة أدوية مسببة له.
- معرفة ثلاثة أدوية تثبط استقلاب الأدوية الأخرى.

- معرفة ثلاثة أدوية تختلف في استقلابها من شخص لآخر بشكل محدود وراثياً.
- شرح تأثيرات التدخين والأمراض الكبدية والأمراض الكلوية على التخلص من الدواء.
- شرح السبل التي يستقلب بها الأسيتامينوفين إلى (1) نواتج غير ضارة عند أخذ جرعات طبيعية (2) نواتج سامة للكبد عند تناول جرعة مفرطة منه.

تعلم التعاريف التالية:



الجدول 4-1 التعاريف

المصطلح	التعريف
تفاعلات الطور I	[illegible]
تفاعلات الطور II	[illegible]
نظائر أنزيمات CYP	[illegible]
حث الأنزيمات	[illegible]
البروتين السكري P P-glycoprotein	[illegible]

بعض المفاهيم:

A. **الحاجة إلى استقلاب الدواء:** إن العديد من الخلايا التي تعمل كبوابات لدخول الجزيئات الخارجية إلى الجسم (الأسناخ الرئوية، الظهارية المعوية، الخ) تمتلك جزيئات ناقلةً من عائلة البروتين السكري P والتي تطرد الجزيئات الغير مرغوب فيها فوراً بعد الامتصاص. إلا أن هناك بعض الجزيئات الأجنبية التي بإمكانها التملص من هؤلاء الحراس وبالتالي فإنه يجري امتصاصها. ولذلك، تحتاج كل المتعضيات إلى آليات للتخلص من الجزيئات الأجنبية السامة بعد أن يتم امتصاصها وكذلك لطرح المواد غير المرغوب بها والمنتجة داخل الجسم. وإن أحد هذه الآليات هي عملية التحويل الحيوي biotransformation للأدوية، وهي عبارة عن آلية هامة ينهي الجسم بواسطتها فعل بعض الأدوية؛ إلا أنها في بعض الحالات تعمل على تفعيل طلائع الأدوية produgs. إن معظم الأدوية يمكن اعتبارها قابلة للانحلال في الدسم، وهي مميزة. تسهل عملية امتصاصها عبر أغشية الحيوية. وهذه الخاصة تجعل إزالة الدواء من الجسم بطيئة جداً وذلك لسهولة عودة امتصاص الجزيء من البول إلى الأنبوب البولي. ويسرع الجسم عملية الإطراح عبر تحويل الدواء إلى شكل أقل قابلية للانحلال في الدسم، وأقل قابلية لعودة الامتصاص.

B. **أنواع التفاعلات الإستقلابية:**

1. **تفاعلات الطور I:** تشتمل تفاعلات الطور I على الأكسدة Oxidation (وخاصة بواسطة الأنزيمات من مجموعة P450 والتي تسمى أيضاً أنزيمات الأكسدة مختلطة الوظيفة)، الإرجاع reduction، إزالة الأمين، والهدرلة hydrolysis. والأمثلة على ذلك موجودة في الجدول 4-2.
2. **تفاعلات الطور II:** هي تفاعلات تركيبية تشمل على إضافة (اقتران) مجموعات وظيفية من الـ OH- ،NH₂ وSH- على جزيئة الدواء. المجموعة المضافة قد تكون غلوكورونات، أسيتات، غلوتاتيون، غليسين، سلفات، والميتيل. ويكون معظم هذه المجموعات قطبياً نسبياً مما يجعل الناتج أقل قابلية للانحلال في الدسم من الجزيء الأصلي للدواء. وتوجد الأمثلة على تفاعلات الطور II في الجدول 4-3.

C. **مواقع استقلاب الدواء:** إن الكبد هو أهم عضو لاستقلاب الدواء. كما تلعب الكلية دوراً هاماً في استقلاب بعض الأدوية. وهناك قلة من الأدوية (مثل الاستيرات esters) تستقلب في العديد من النسج (الكبد، الدم، جدار الأمعاء، الخ) وذلك يعود للانتشار الواسع لأنزيماتها.

D. **العوامل المؤثرة على التحول الحيوي:** يمكن لمعدل التحول الحيوي للدواء أن يتفاوت بشكل كبير بين الأشخاص. وغالباً ما ينجم هذا التفاوت إلى الاختلافات الوراثية أو اختلافات محدثة بفعل أدوية معينة. وبالنسبة لبعض الأدوية، فإن العمر والأمراض يحدثان فروقاً هامة في استقلاب الدواء.

الجدول 4-2: أمثلة على تفاعلات الطور I لاستقلاب الدواء.

نوع التفاعل	الركائز الدوائية النمطية المتفاعل
. الأكسدة المعتمدة على P450 الهدركسة	Barbiturates, amphetamines, phenybutazone, phenytoin
إزالة الألكلة -N	Morphine, caffeine, theophline
إزالة الألكلة -O	Codeine
الأكسدة -N	Acetaminophen, nicotine, methaquatone
الأكسدة -S	Thioridazine, cimetidine, chlorpromazine
إزالة الأمين Deamination	Amphetamine, diazepam
. الأكسدة غير المعتمدة على P450 أكسدة الأمين	Epinephrine
إزالة الهدرجة Dehydrogenation	Ethanol, chloral hydrate
. عمليات الإرجاع	Chloramphenicol, clonazepam, dantrolene, naloxone
. عمليات الهدرلة hydrolyses الاسترات	Procaine, succinylcholine, aspirin, clofibrate
الأميدات	Procainamide, lidocaine, indomethacin

يشكل الجنس أهمية بالنسبة لقلة من الأدوية فقط، مثل الإيثانول (فاستقلاب للكحول بالعبور الأولي هو أخفض عند النساء منه عند الرجال). وعلى اعتبار أن معدل التحويل الحيوي غالباً ما يكون هو المحدد الرئيسي للتصفية، فإن اختلاف استقلاب الدواء يجب أن يُدرس بعناية عند وضع برنامج جرعات الدواء. إن التدخين هو من الأسباب الشائعة لتحفيز الأنزيمات في الكبد والرئة قد يزيد من استقلاب بعض الأدوية (مثل التيوفللين).

1. **العوامل الوراثية:** هنالك عدة أجهزة لاستقلاب الأدوية تبدي اختلافاً فيما بين العائلات أو مجموع السكان وذلك على أسس وراثية.

a. **هدرلة الاسترات Hydrolysis of esters:** إن السوكسينييل كولين هو عبارة عن استر يستقلب بواسطة الكولين استراز الموجود في البلاسما (الكولين استيراز الكاذب أو بيوتيريل كولين استيراز). تحدث هذه العملية عند معظم الأشخاص بسرعة كبيرة بحيث أن مدة تأثير جرعة وحيدة منه تبلغ حوالي 5 دقائق. إلا أن شخصاً من كل 2500 لديه شكل شاذ من هذا الأنزيم بحيث أنه يستقلب السوكسينيين كولين والاستيرات المشابهة بشكل أبطأ. وعند مثل هؤلاء الأشخاص فإن جرعة وحيدة من السوكسينييل كولين تسبب شللاً عصبياً عضلياً قد يدوم ساعات عديدة.

b. **أستلة الأمينات Acetylation of amines:** يجري عملية استقلاب Isoniazid بعض الأمينات الأخرى مثل Procainamide بواسطة الأستلة. إن الأشخاص اللذين تكون قدرتهم على الأستلة ضعيفة، وهم يدعون بطيئو الأستلة. نجد لديهم أن الجرعات الطبيعية من هذه الأدوية تسبب لهم استجابات مطولة أو سمية. يشكل بطيئو الأستلة 50٪ من البيض والأمريكيون من أصل إفريقي في الولايات المتحدة ونسبة أقل بكثير من الأسيويون وال Inuit (الاسكيمو). ويتم توريث صفة الأستلة البطيئة على شكل مورثة جسمية صاغرة. وهنالك دليل يربط ما بين الأستلة البطيئة وزيادة العرضة لحدوث الذأب الحمامي المحدث بالأدوية.

جدول 4-3: أمثلة على تفاعلات الطور II لاستقلاب الدواء.

نوع التفاعل	أدوية تخضع لهذا التفاعل
إضافة مجموعة الغلوكورونات Glucuronidation	Acetaminophen, morphine, diazepam, sufathiazole, digoxin, digitoxin
الأستلة	Sulfonamides, isoniazid, clonazepam, mescaline, dapsone
الاقتران مع الغلوتاثيون	Ethacrynic acid, reactive, Phase I metabolite of acetaminophen
الاقتران الغليسين	Salicylic acid, nicotinic acid (niacin), deoxycholic acid
الاقتران مع السلفات	Acetaminphen, methylopa, estrone
الاقتران مع المثيل	Epinephrine, norepinephrine, dopamine, histamine

الجدول 4-4 قائمة جزئية بالأدوية التي تحفز بشكل مهم استقلاب الدواء المتواسط بـ P450 عند البشر.

عائلة CYP المحفزة	أهم الأدوية المحفزة	الأدوية التي يتحفز استقلابها
1A2	Benzopyrene (from tobacco smoke), carbamazepine, phenobarbital, rifampin, omeprazole	Acetaminophen, clozapine, haloperidol, theophylline, tricyclic antidepressants, (R)- warfarin
2C9	Barbiturates, especially phenobarbital, phenytoin, primidone, rifampin	Barbiturates, chloramphenicol, doxorubicin, ibuprofen, phenytoin, chlorpromazine, steroids, tolbutamide, warfarin
2C19	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	Tricyclic antidepressants, phenytoin, topiramate, (R)- warfarin
2E1	Ethanol, isoniazid	Acetaminophen, ethanol (minor), halothane
3A4	Barbiturates, carbamazepine, corticosteroids, efavirenz, phenytoin, rifampin, troglitazone	Antiarrhythmics, antidepressants, azole antifungals, benzodiazepines, calcium channel blockers, cyclosporine, delavirdine, doxorubicin, efavirenz, erythromycin, estrogens, HIV protease inhibitors, nefazodone, paclitaxel, proton pump inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, rifabutin, rifampin, sildenafil, SSRis, tamoxfen, trazodone, vinca anticancer agents

e. الأكسدة: لقد تبين أن أكسدة كل الـ debrisoquin، sparteine، فينفورمين، ديكسترو ميتورفان، ميتوبرونول، وبعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، بواسطة بعض النظائر الأنزيمية P450 يتم تحديده وراثياً.

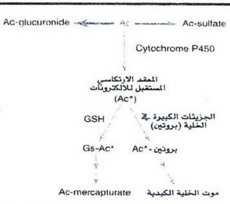
2. وجود أدوية أخرى: إن إعطاء الأدوية مع بعضها البعض قد يغير من استقلاب العديد من الأدوية. وآليات حدوث ذلك كالآتي:

a. الحث الأنزيمي: كما أشرنا سابقاً، فإن عملية الحث الأنزيمي عادة ما تنجم عن ازدياد اصطناع الأنزيمات الكبدية المؤكسدة للدواء والمعتمدة على السيتوكروم P450. ويوجد العديد من الأنزيمات نظائر الأنزيمات عائلة P450، وتزيد الحاثات الأنزيمية الاصطفائية من نظائر الأنزيمات. والحاثات الشائعة لبعض هذه النظائر الأنزيمية والأدوية التي يزداد استقلابها كنتيجة لهذا الحث موجودة في الجدول 4-4. وعادة ما يلزم عدة أيام للوصول إلى قمة التأثير الحاث؛ كما أن مدة مشابهة من الزمن تلزم لتراجع هذا التأثير بعد سحب الدواء الحاث. وهناك بعض الأدوية تحفز استقلابها الذاتي.

b. مثبطات الاستقلاب: إن المثبطات الشائعة والأدوية التي يتثبط استقلابها موجودة في الجدول 4-5. إن المثبطات الانتحارية هي أدوية تستقلب إلى نواتج تقوم وبشكل غير عكوس بتثبيط الأنزيم المستقلب. وتشتمل مثل هذه الأدوية على الاثينيل استراديول، الـ norethindrone، سبيرونولاكتون،

جدول 4-5 قائمة جزئية للأدوية التي تثبط بشكل هام استقلاب الدواء المتواسط بـ P450 عند البشر.

عائلة CYP المثبطة	المثبط	الأدوية التي يتثبط استقلابها
1A2	Cimetidine, fluoroquinolones, grapefruitjuice, macrolides, isoniazid, zileuton	Acetaminophen, clozapine, haloperidol, theophyline, tricyclic antidepressants (R)- warfarin
2C9	Amiodarone, chloramphenicol, cimetidine, isoniazid, metronidazole, SSRIs, zafirlukast	Barbiturates, chloramphenicol, doxorubicin, ibuprofen, phenytoin, chlorpromazine, steroids, tolbutamide, (S)- warfarin
2C19	Omeprazole, SSRIs	Phenytoin, topiramate, (R)- warfarin
2D6	Amiodarone, cimetidine, quinidine, SSRIs	Antidepressants, flecainide, lidocaine, mexiletine, opioids
3A4	Amiodarone, azole antifungals, cimetidine, clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, fluoroquinolones, grapefruit juice, HIV protease inhibitors, metronidazole, quinine, SSRIs, tacrolimus	Antiarrhythmics, antidepressants, azole antifungals, benzodiazepines, calcium channel, blockers, cyclosporine, delavirdine, doxorubicin, efavirenz, erythromycin, estrogens, HIV protease inhibitors, nefazodone, paclitaxel, proton pump inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, rifabutin, rifampin, sildenafil, SSRIs, tamoxifen, trazodone, vinca anticancer agents



شكل 4-1: استقلاب الاستيامينوفن بالاقتران إلى مواد غير ضارة أو إلى مستقلبات سامة. إن كل من غلوكورونيد الاستيامينوفن، سلفات Acetaminophen، والميركابتورات أسيتامينوفين المقترن. هي مقترنات غير سامة تنجم عن تفاعل الطور II. أما *Ac فهو المستقلب الارتكاسي السمي الناجم عن تفاعل الطور I. ويحدث التحول إلى المستقلب الارتكاسي عندما تستنفذ مخازن الكبد من السلفات والغلوكورونيد والغلوتاثيون أو تُغرق overwhelmed أو عندما تحفز أنزيمات الطور I.

سيكوباربيتال، أللوبيرينول، فلوروكسين، والبروبيل ثيويوراسيل. كما يمكن للاستقلاب أن يتناقص أيضاً بفعل عوامل من الجسم تؤثر على الدواء (أي فعل الجسم على الدواء pharmmacodynomic) مثل انخفاض الجريان الدموي إلى العضو المستقلب (مثل البروبرانولول الذي يقلل الصبيب الدموي إلى الكبد).

c. **مثبطات البروتين السكري P المعوي:** إن البروتين السكري P-glycoprotlin (P-gp) P هو عبارة عن منظم مهم للنقل المعوي للأدوية وهو عادة ما يعمل على طرد الأدوية من المخاطية المعوية إلى اللمعة (إن الأعضاء الآخرين من عائلة P-gp توجد في الحاجز الدموي الدماغي وفي الخلايا السرطانية ذات المقاومة المتعددة). إن الأدوية التي تثبط P-gp المعوي تحاكي بعملها مثبطات استقلاب الدواء وذلك عبر زيادة الجاهزية الحيوية ويمكن أن تسبب تراكيز بلاسمية سمية للأدوية المعطاة بالجرعات غير السمية في الحالات السوية. وتشتمل مثبطات P-gp على الفيراباميل، Mibefradil (حاصر كالسيوم لم يعد متوفراً في الأسواق)، وبعض من مكونات عصير الكريفون. وإن من الأدوية العامة والتي تطرد في الحالة الطبيعية بواسطة P- gps (وبالتالي يمكن أن تصبح أكثر سمية عندما تعطى مع مثبط P-gp) نذكر Digoxin، Cyclosporine وSaquinavir.

E. **الاستقلاب المولد لمواد سامة:** إن استقلاب الدواء غير مرادف لمصطلح إبطال مفعول الدواء drug inactivation، حيث أن بعض الأدوية تحول إلى نواتج فعالة بعد استقلابها. وإذا ما كانت هذه النواتج سامة، فإنه قد تحدث أذية شديدة. ومن الأمثلة العامة نذكر Acetaminophen عند أخذه بجرعات مفرطة جداً (الشكل 4-1). يجري اقتران Acetaminophen مع الغلوكورونيد والسلفات ليشكل مستقلبات غير ضارة عندما تؤخذ بالجرعات الطبيعية، ولكن عند تناول جرعة مفرطة جداً، فإن السبل الاستقلابية تصاب بالإغراق، ويقوم جهاز معتمد على P450 بتحويل بعضاً من الدواء إلى مستقلب وسطي ارتكاسي – N-acetyl) (P- benzoquinoneimine. ومن ثم يقترن هذا المستقلب الوسطي مع الغلوتاثيون لتشكيل منتج ثالث غير ضار في حال كانت مخازن الغلوتاثيون كافية. ولكن إذا ما استنفذت مخازن الغلوتاثيون، فإن المستقلب الوسطي الارتكاسي يتحد مع البروتينات الأساسية للخلية الكبدية مما يسبب موتها. فإن الإعطاء الفوري للمركبات المانحة للسلفهيدريل (مثل acetylcysteine) قد يكون منقذاً للحياة بعد أخذ جرعة مفرطة. وفي أمراض الكبد الشديدة، فإن مخازن الغلوكورونيد، والسلفات، والغلوتاثيون قد تكون مستنفذة، مما يجعل هؤلاء المرضى أكثر عرضة لحدوث السمية الكبدية حتى مع جرعات Acetaminophen القريبة من الطبيعي. ويمكن لحاثات الأنزيمات (مثل الايثانول) أن تزيد من سمية Acetaminophen وذلك لأنها تزيد من الاستقلاب بتفاعلات الطور I أكثر من تفاعلات الطور II، مما يؤدي إلى ازدياد وإنتاج المستقلب الارتكاسي.

الأسئلة

توجيهات (الأسئلة 1-8): إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. قمت بتشخيص الربو عند مريض عمره 19 سنة جاء يشكو من هجمات متكررة نوبية من التشنج القصبي مع وزيز. ولقد كانت تجربة تجنب المحسسات فاشلة. وسيتم علاج المريض بعدة أدوية ولكنك تفكر في التداخلات الدوائية الناجمة عن التغيرات التي ستحصل في استقلاب الدواء عند هذا المريض. إن استقلاب الدواء عادة ما ينجم عنه ناتج يتميز بأنه

(A) يغلب أن يتوزع داخل الخلية
(B) أقل قابلية للانحلال في الدسم من الدواء الأصلي
(C) يغلب أن يعاد امتصاصه من قبل الأنابيب الكلوية
(D) أكثر قابلية للانحلال في الدسم من الدواء الأصلي
(E) يغلب أن يسبب تأثيرات جانبية

2. إذا ما تسببت المعالجة بالأدوية العديدة حثاً لاستقلاب الدواء عند مريضك، فإن ذلك سوف
(A) يسبب ازدياداً في الشبكة الاندوبلاسمية الملساء
(B) يسبب ازدياداً في الشبكة الاندوبلاسمية الخشنة
(C) يسبب نقصاً في الأنزيمات في الجزء القابل للحل من السيتوبلاسم
(D) يتطلب 3-4 أشهر لاكتماله
(E) يكون غير عكوساً

3. إن العامل الذي يغلب أن يسبب ازدياداً في مدة تأثير دواء يستقلب جزئياً بواسطة CYP3A4 في الكبد هو
(A) الإعطاء المزمن للفينوباربيتال قبل وأثناء المعالجة بالدواء المذكور بالسؤال
(B) المعالجة المزمنة بالسيميتدين قبل أو أثناء المعالجة بالدواء المذكور بالسؤال
(C) إزاحة الدواء عن مواقع الارتباط في النسيج بفعل دواء آخر
(D) ازدياد النتاج القلبي
(E) الإعطاء المزمن للريفامبين

4. أي مما سيأتي هو من تفاعلات الطور II لاستقلاب للدواء؟
(A) الأستلة
(B) نزع الأمين
(C) الهدرله
(D) الأكسدة
(E) الإرجاع

5. لقد أدت التقارير التي تحدثت عن حدوث اضطراب نظم قلبية ناجمة عن التراكيز الدموية العالية بشكل غير اعتيادي لدوائين مضادين للهيستامين هما تيرفينادين وأستيميزول إلى سحبهما من الأسواق. إن هذه التأثيرات تفسر بـ
(A) المعالجة المتزامنة مع بالفينوباربيتال
(B) استعمال هذين الدوائين من قبل المدخنين
(C) استعمال الدوائين من قبل أشخاص من أصول أسيوية
(D) استعداد وراثي لاستقلاب السوكسينيل كولين ببطء
(E) معالجة هؤلاء المرضى بالكيتوكونازول المضاد للفطور

6. أي من الأدوية التالية يترافق مع استقلاب عند القوقازيين والأمريكيين من أصل إفريقي أبطأ منه عند معظم الآسيويين؟
(A) Cimetidine
(B) Procainamide
(C) Quinidine
(D) Rifampin
(E) Succinylcholine

7. أي من الأدوية التالية يمكن أن تثبط الأنزيمات الميكروزومية P450 الكبدية المسؤولة عن استقلاب warfarin؟
(A) Cimetidine
(B) Ethanol
(C) Phenobarbital
(D) Procainamide
(E) Rifampin

8. أي من الأدوية التالية التي هدرلته بواسطة أنزيم بلاسمي يكون منخفض الفعالية بشكل شاذ عند حوالي شخص واحد من 2500؟
(A) Cimetidine
(B) Ethanol
(C) Procainamide
(D) Rifampin
(E) Succinylcholine

توجيهات (الأسئلة 9-10): تتألف الأسئلة المتصالبة في هذا القسم من مجموعة من الخيارات مرقمة أبجدياً وتتبع مجموعة من العبارات المرقمة. اختر جواباً واحداً فقط لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. يمكن اختيار الخيار المرقم أبجدياً مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره إطلاقاً.

(A) Cimetidine
(B) Ethanol
(C) Ketoconazole
(D) Procainamide
(E) Quindine
(F) Sildenafil
(G) Succinylcholine

9. إن المعالجة بهذا الدواء لمدة 5-7 أيام يمكن أن تزيد من سمية الاستيامينوفن.

10. هو دواء يخضع للاستقلاب بالعبور الأولي بشكل أكبر عند الرجال من النساء.

الإجابات

1. عادة ما ينجم عن التحويل الحيوي biotransformation ناتج أقل قابلية للانحلال بالدسم. الجواب هو **(B)**.

2. إن الشبكة الأندوبلاسمية الملساء (والتي تحتوي على أنزيمات الأكسدة الاستقلابية مختلفة الوظيفة) تزداد بشكل انتقائي بواسطة "المحفزات". الجواب هو **(A)**.

3. يمكن للفينوباربيتال أن يحث الأنزيمات المسؤول عن استقلاب للدواء وبذلك فهو قد *ينقص* من مدة تأثير الدواء. وإن إزاحة الدواء من النسيج يمكنه أن يزيد مؤقتاً من قوة تأثيره إلا أنه سينقص من حجم التوزع وبذلك يقلل من نصف العمر. إن السيميتدين هو مثبط لـ P450 وهو يمكن أيضاً أن ينقص الجريان الدموي الكبدي ضمن بعض الظروف. الجواب هو **(B)**.

4. إن الأستلة هي من تفاعلات الطور II الاقترانية. الجواب هو **(A)**.

5. إن المعالجة بالفينوباربيتال والتدخين يترافقان مع ازدياد استقلاب الدوء وبالتالي مع مستويات دموية أخفض وليس أعلى. إن الأشخاص من أصول آسيوية لديهم احتمال كبير لاستقلاب بعض الأميدات (ايزونيازيد، بروكائين أميد) بسرعة أكبر؛ ولا يبدو أن الآسيويين يستقبلون مضادات الهيستامين بشكل يختلف عن بقية المجموعات العرقية. وإن الكيتوكونازول، إتراكونازول، اريثرومايسين، ومادة ما في عصير الكريفون تبطء من استقلاب بعض مضادات الهيستامين "غير المركنة" والجواب هو **(E)**.

6. يستقلب البروكائين أميدو الهيدرالازين والايزونيازيد بواسطة عملية الأستلة -N وهي عملية أنزيمية أبطأ من المعدل عند 20٪ لدى الآسيويين و50٪ من القوقازيين والأمريكيين من أصل إفريقي الجواب هو **(B)**.

7. إن السيميتدين دواء شائع الاستخدام وله قدرة معروفة على تثبيط الاستقلاب الكبدي للعديد من الأدوية. الجواب هو **(A)**.

8. عادة ما تتم هدرلة السوكسينيل كولين في الحالات الطبيعية بسرعة كبيرة بواسطة الكولين استراز البلاسمي (الكولين استراز الكاذب). إلا أن هذا الأنزيم يكون شاذاً عند حوالي 1/2500 من الأشخاص وبالتالي تصبح مدة تأثير السوكسينيل كولين عند هؤلاء المرضى طويلة بشكل غير عادي. الجواب هو **(E)**.

9. يتم التخلص من الاسيتامينوفين في الحالات الطبيعية بواسطة تفاعلات الاقتران من الطور II. وتعتمد سمية الدواء على المستقلب الارتكاسي المتوكسد الناتج بواسطة الأنزيمات المؤكسدة P450. وإن الأدوية التي تسبب تحفيزاً للأنزيمات P450 مثل الريفامبين يمكن أن تزيد من إنتاج هذا المستقلب السام. وإن للايثانول مثل هذا التأثير وبالتالي فهو يخفض مقدار من الجرعة المسببة للسمية الكبدية. والجواب هو **(B)**.

10. إن الايثانول عرضة للاستقلاب في المعدة والكبد. ويتمتع الرجال باستقلاب أكبر للايثانول في المعدة من النساء وهذا لا يتعلق بالوزن أو بعوامل أخرى. والجواب هو **(B)**.

تقييم وضبط الأدوية 5

الأهداف

تعلم التعاريف التالية

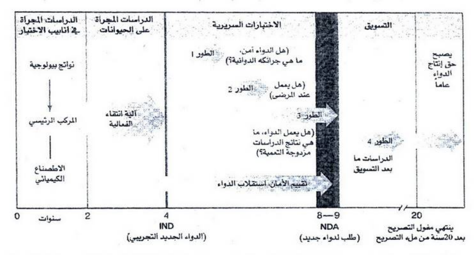
الجدول 5-1: تعاريف خاصة بعملية تقييم الدواء.

المصطلح	التعريف
دراسة وحيدة التعمية Single-blind study	تجربة سريرية يعرف فيها الباحثون (ولكن ليس الأشخاص اللذين تجري عليهم التجربة) أي من الأشخاص يتلقون الدواء الفعال وأي منهم يتلقون الموهم Placebos
دراسة مزدوجة التعمية Double-blind study	تجربة سريرية لا يعرف فيها الأشخاص ولا الباحثون أيٍّ الأشخاص يتلقون المادة الموهمة؛ وهناك فريق ثالث هو الذي يطلع على هذا الأمر.
IND Investigational New Drug Exemption	طلب يقدم إلى FDA للسماح بالقيام بالتجارب على دواء جديد؛ فهو يحتاج إلى تقديم معلومات حول أستعمال هذا الدواء عند الحيوانات
NDA New Drug Application	موافقة FDA على تسويق دواء جديد من إجل الاستخدام السريري الاعتيادي.
الدواء الموهم Placebo	دواء غير فعال "زائف" يُصنع بحيث يشابه المستحضرات الدوائية المدروسة قدر الإمكان.
الأطوار I وII وIII من التجارب السريرية	الأجزاء الثلاثة للتجربة السريرية التي تجرى قبل تقديم طلب NDA إلى FDA
الشاهد الإيجابي Positive control	هي معالجة معيارية معروفة تستخدم مع الدواء الموهم وذلك من أجل التقييم الكامل لسلامة وفعالية دواء جديد بالنسبة للأدوية الأخرى المتوفرة.
التأثير الطافر Mutagenic	تأثير يطرأ على المميزات المورثية للخلية أو العضوية أي هي طفرة في DNA؛ ويمكن كشفها في العضيات الصغيرة بواسطة اختبار ايمس Ames test
التأثير المشوِّه Teratogenic	تأثير يطرأ على تطور العضوية ينجم عنه بنية أو وظيفة شاذة؛ وهو لا يورَّث عادة.
التأثير المسرطن	تأثير يؤدي إلى إيجاد صفات الخباثة.
الأدوية اليتيمه Orphan drugs	أدوية طورت لمعالجة أمراض تصيب عدداً قليلاً من المرضى. وهناك بعض البلدان تمنح ميزات تجارية معينة للشركات التي تطور أدوية للأمراض الغير شائعة. [أي هي أدوية لم تسوق أو لم تطور بسبب عدد المرضى القليل جداً اللذين يستخدمونها].

المفاهيم:

A. **الأمان والفعالية:** نظراً إلى أن المجتمع يتوقع أن تكون الأدوية الموصوفة من قبل الأطباء آمنة وفعّاله، فإن الحكومات تقوم بضبط تطوير وتسويق **الأدوية الجديدة**. وإن إدارة الدواء والغذاء **Food & Drug Administration (FDA)** هي الهيئة المنظمة في الـ USA التي تقترح وتطبق هذه الضوابط. وحتى تسمح الـ FDA بإجراء الاختبارات على الإنسان فإن يشترط تقديم دليل على الأمان النسبي للدواء (الذي يشتق من اختبارات السمية الحادة وتحت الحادة المجراة على الحيوانات) والتأثير العلاجي المحتمل (والذي يشتق من مشاهدة التأثيرات الدوائية على الحيوانات). كما يطلب إعطاء بعض المعلومات عن الحرائك الدوائية للمركب قبل بدء عملية التقييم السريري. أما نتائج اختبارات السمية المزمنة، فلا يشترط عادة توفرها قبل بدء الدراسات على الإنسان. ويبين الشكل 5-1 عملية تطوير الهواء الجديد والمستويات المختلفة للاختبارات والضوابط. وتبلغ تكلفه تطوير دواء جديد (بما فيها تكلفة المحاولات الفاشلة والجزئيات المستبعدة)، في أيامنا هذه عدة مئات من ملايين الدولارات.

B. **التجارب على الحيوان:** إن كمية التجارب على الحيوان اللازمة قبل بدء الدراسات على الإنسان تتعلق بالاستخدام المنشود للدواء وبمدى إلحاح تطبيق الدواء في الممارسة السريرية. ولذلك فإن الدواء الذي يُعتزم استخدامه بالطريق الغير جهازي وبشكل قليل يتطلب اختبارات أقل من الدواء الذي يُعَد للاستخدام الجهازي المزمن.



الشكل 5-1: عمليات التطوير والاختبار اللازمة لوصول دواء جديد إلى أسواق الـ USA. قد تختلف بعض المتطلبات بالنسبة للأدوية المستخدمة في الأدوية المهددة للحياة.

إن الأدوية المضادة للسرطان والأدوية المعدة للاستخدام في مرض الـ AIDS يكفي توفر كمية أقل من الأدلة حول السلامة مما يطلب في حالة الأدوية المستخدمة لعلاج الأمراض الأقل تهديداً وهي غالباً ما تتم دراستها والموافقة عليها وفقاً لجدول زمني أسرع.

1. **السمية الحادة:** تلزم دراسات السمية الحادة من أجل جميع الأدوية وتشتمل هذه الدراسات على إعطاء جرعات مفردة متزايدة من الدواء وصولاً إلى المستوى المميت عند نوعين من الحيوانات على الأقل، مثلاً عند حيوان قارض وآخر من غير القوارض.
2. **السمية تحت الحادة والمزمنة:** تلزم دراسات السمية تحت الحادة والمزمنة لمعظم الأدوية وخاصة الأدوية المعدة للاستخدام المزمن، وعادة ما تجرى الاختبارات على مدى فترات زمنية أقل تساوي الفترة الزمنية التي سيطبق خلالها الدواء على الإنسان، أي لمدة 2 إلى 4 أسابيع (للسمية التحت حادة) أو 6 إلى 24 شهراً (للسمية المزمنة)، وتجرى هذه التجارب أيضاً على نوعين من الحيوانات على الأقل.

C. **أنواع التجارب الحيوانية:** غالباً ما تشتمل التجارب المجراة على الحيوانات على تجارب مسح عامة للتأثيرات الدوائية، مراقبة الوظيفة الكبدية والكلوية، اختبارات على الدم والبول، فحص عياني ومجهري للنسج، واختبارات على التأثيرات التناسلية والتأثيرات المسرطنة.

1. **التأثيرات الدوائية:** هي عبارة عن شرح لكل التأثيرات الدوائية للدواء (مثل تأثيراته على ضغط الدم، فعالية الجهاز الهضمي، التنفس، الوظيفة الكلوية، الوظيفة الندية، والجهاز العصبي المركزي).
2. **التأثيرات المشوهة والمطفرة:** تشتمل اختبارات السمية التناسلية على دراسة تأثيرات الدواء على الخصوبة ودراسة تأثيرات المشوهة والطافره. ويمكن تعريف **التأثيرات المشوهة Teratogenesis** على أنه إحداث عيوب تطورية في الجنين (وذلك عبر تعرض الجنين لدواء ما، أو للأشعة، الخ). ويدرس توليد **التشوهات** عبر علاج الإناث الحوامل على نوعين من الحيوانات على الأقل، في أوقات منتقاة خلال فترة مبكرة من الحمل أي في مرحلة تشكل الأعضاء ومن ثم فحص الأجنة أو المواليد فيما بعد بحثاً عن أي شذوذات. ومن الأمثلة على أدوية تعرف بتأثيراتها المشوهة نذكر التاليدوميد، الإيثانول، القشرانيات السكرية، فالبرويك أسيد، أيزوترتينون، وارفرين، ليثيوم، الأندروجينات. أما توليد الطفرات **Mutagenesis** فهو عبارة عن إحداث تغيرات في المادة الوراثية للحيوانات بأي عمر وبالتالي التسبب بحدوث شذوذات بالمورثات. إن اختبار إيمس هو الاختبار المعياري لقابلية إحداث الطفرات وهو يجري في الزجاج ويستخدم سلالة خاصة من جرثومة السالمونيلا والتي تعتمد بصورة طبيعية على غذيات محددة في وسط الزرع. وإن زوال هذا الاعتماد خلال التعرض لدواء الاختبار يشير إلى وجود الطفرة أما الاختبار المميت المسيطر فهو اختبار لقابلية إحداث الطفرات يجرى على الفئران. حيث يتم تعريض الحيوانات الذكور لمادة الاختبار قبل التزاوج، وإن وجود شذوذات في نواتج هذا التزاوج (فقدان أجنة، أجنة مشوهة الخ) يشير إلى حدوث طفرة في الخلايا المنتشة عند الذكر. وإن للعديد من المسرطنات (مثل الأفلاتوكسين، أدوية العلاج الكيميائي للسرطان، وأدوية أخرى ترتبط مع DNA). تأثيرات مولدة للطفرات.

3. **التسرطن Carcinogenesis**: إن التسرطن هو إحداث مظاهر الخباثة في الخلايا. وبسبب صعوبة وتكلفة دراسة التأثير المسرطن، فإنه غالباً ما يستخدم اختبار أيميس Ames لمسح المواد الكيميائية، وذلك بسبب وجود درجة عالية نوعاً ما من العلاقة فيما بين توليد الطفرات في اختبار أيميس والتسرطن في بعض الاختبارات الحيوانية. ومن المواد المعروفة بتأثيراتها المسرطنة نذكر القطران، أفلاتوكسين، دي مثيل نتروز أمين والنتروزامين الأخرى، urethane، فنيل كلوريدا، والهيدوكربونات العطرية عديدة، الحلقة في دخان التبغ مثل بنزوبيرين.

D. **التجارب السريرية**: يحتاج اختبار الدواء على الإنسان في الولايات المتحدة لموافقة على طلب يقدم من قبل المصنع إلى FDA وهو استثناء الدواء الجديد التجريبي **Investigational New Drug Exemption (IND)** (شكل 5-1). وتقسم التجربة السريرية الرئيسة بشكل غير رسمي إلى ثلاثة أطوار قبل تقديم طلب لدواء جديد New Drug Application (NDA) ويشتمل NDA على طلب الموافقة على تسويق الدواء الجديد للاستعمال السريري. أما الطور الرابع من الدراسة فيأتي بعد الموافقة على NDA.

1. **الطور I**: تشتمل تجربة الطور I على التقييم الدقيق للعلاقة بين الجرعة والاستجابة عند عدد صغير من المتطوعين الأصحاء (مثلاً 20-30 شخص). وهناك الاستثناء على ذلك يحدث عند إجراء التجارب على الأدوية الكيميائية للسرطان، حيث أنها تجرى عبر إعطاء الدواء لمرضى السرطان. وتدرس التأثيرات الحادة للدواء في دراسات الطور I على مدى واسع من الجرعات، بدءاً من الجرعة التي لا تحدث أي تأثير ملحوظ وصعوداً إلى الجرعة التي تحدث إما استجابة فيزيولوجية هامة أو تأثيراً السمية ضئيلاً جداً.

2. **الطور II**: تشتمل تجربة الطور II على تقييم الدواء لدى استخدامه عند عدد متوسط من المرضى (100-300). المصابون بالداء المستهدف علاجه. وهنا يدخل الدواء الموهم Placebo أو الدواء الشاهد الإيجابي Positive control drug في الدراسة وحيدة التعميه أو مزدوجة التعميه. وتجرى الدارسة في ظل ظروف يجري التحكم بها بشكل حذر جداً كم ويناظر (يراقب Monitoved) المرضى بشكل دقيق جداً، وغالباً في جناح الأبحاث في المستشفى. والهدف من هذه التجربة هو تحديد ما إذا كان لهذا الدواء التأثيرات العلاجية المرغوبة بالجرعات التي يمكن للمرضى تحملها.

3. **الطور III**: إن تجارب الطور III هي تجارب أكبر وأوسع تشمل العديد من المرضى (1000-5000 أو أكثر وتتم في مراكز متعددة) وكذلك تشمل العديد من الأطباء الذين يستخدمون الدواء بالطريقة التي سيستخدم بها بعد انتهاء التجارب، مثلاً عند مرضى العيادات الخارجية Outpatients، وعادة ما تشمل مثل هذه الدراسات على الدواء الموهم والدواء الشاهد الإيجابي ضمن تعمية مزدوجة متصالبة. والهدف من التجربة هو مزيد من الكشف لطيف التأثيرات المفيدة للدواء الجديد، ولمقارنته مع العلاجات الأقدم، ولاكتشاف التأثيرات السمية (إن وجدت). والتي يندر حدوثها في دراسات الطور II بحيث يتعذر كشفها في ذلك الوقت.

4. **الطور IV**: يمثل الطور IV طور المراقبة ما بعد التسويق من عملية تقييم الدواء، حيث التأثيرات السمية التي تحدث بشكل نادر جداً يتوقع كشفها باكراً بشكل يكفي لمنع حدوث كوارث علاجية كبيرة. وعلى النقيض من الأطوار الثلاثة الأولى، فإن الطور IV لا يخضع لرقابة صارمة من قبل FDA.

E. **التشريعات الدوائية Drug Legislation**: لقد تم إصدار العديد من القوانين التي تنظم الأدوية في الولايات المتحدة خلال هذا القرن. ويبين الجدول 5-2 قائمة جزئية من هذه التشريعات.

F. **الأدوية اليتيمة Orphan Drugs**: إن الدواء اليتيم هو الدواء الذي يستخدم لعلاج الأمراض النادرة (وهي التي تصيب أقل من 200.000 شخص). ولقد تم تجاهل دراسة مثل هذه الأدوية وذلك لأن مبيعات دواء فعال لعلاج داء نادر قد لا تعطي نفقات تطويره. ولقد صدر عدة تشريعات في الولايات المتحدة لتخفيض الضرائب وغيرها من المغريات من أجل التشجيع على تطوير الأدوية اليتيمه.

أسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي مما سيأتي هو الأكثر صحة فيما يتعلق بالتجارب السريرية على الأدوية الجديدة؟
   (A) يشتمل الطور I على دراسة عدد صغير من المتطوعين الأصحاء من قبل خبراء مختصين بعلم الأدوية السريري.
   (B) يشتمل الطور II على استعمال الدواء الجديد عند عدد كبير من المرضى (1000-5000) والذين سوف يتم علاجهم من المرض.

الجدول 5-2: بعض التشريعات المتعلقة بالدواء في USA.

القانون	الهدف والتأثير
قانون الطعام والدواء النقي عام 1906	منع الغش والكتابات المضللة على علب الأدوية
قانون هاريسون للمخدرات عام 1914	وضع ضوابط لاستخدام الأفيونات والكوكائين (ثم أضيفت الماريجوانا عام 1937)
قانون الغذاء والدواء ومواد التجميل لعام 1938	يستلزم فحص الدواء الجديد من أجل ضمان سلامة الدواء ونقائه
تعديل كيفافر وهاريس - Kefauver Harris Amendment (1962)	يستلزم إثبات الفعالية إضافة لسلامة الأدوية الجديدة
القانون الشامل للوقاية والسيطرة على سوء استخدام الدواء Comprehensive Drug Abuse Prevention Control Act (1970)	وضع ضوابط صارمة على تصنيع وتوزيع ووصف الأدوية المسببة للاعتياد، كما أنشأ برامج للعلاج والوقاية من الإدمان.
قانون تنافس أسعار الدواء وتجديد التصاريح لعام 1948	وضع طلبات مختصرة عن الأدوية الجديدة ذات حق التصنيع العام وهي تستلزم وجود معلومات عن الجاهزية الحيوية؛ ويمكن تمديد فترة التصريح لمدة من الزمن تساوي الفترة التي تأخر بها تسويق الدواء بسبب عمليات مراجعة الدواء؛ ولكن لا يمكن أن تتجاوز 5 سنوات أو إن تمدد لأكثر من 14 سنة بعد NDA.

(C) يشتمل الطور III على تحديد المشعر العلاجي للدواء عبر إحداث السمية بشكل حذر

(D) يشتمل الطور IV على الدراسة المفصلة للتأثيرات السمية التي اكتشفت في الطور III

(E) يتطلب الطور II استخدام الشاهد الإيجابي (أي دواء فعال معروف) والدواء الموهم

2. إن التجارب على الحيوان للمركبات التي يحتمل أن تصبح أدوية جديدة.

(A) تمتد عبر فترة زمنية لا تقل عن 3 سنوات وذلك لاكتشاف التأثيرات السمية المتأخرة

(B) تتطلب استخدام ما لا يقل عن نوعين من الحيوانات الرئيسية، مثل القردة والرباح baboon

(C) تتطلب تقديم شرائح وعينات نسيجية إلى FDA من أجل أن يتم تقييمها من قبل الحكومة

(D) تعطي فكرة جيدة عن ارتكاسات الدواء التحسسية المنشأ.

(E) يمكن اختصارها في حالة بعض الأدوية السامة جداً المستخدمة في السرطان

3. يشتمل الاختبار "المميت المسيطر" (dominant lethal test) على علاج الحيوان إن الذكر البالغ بالمادة الكيميائية قبل التزاوج، ومن ثم يجري فحص الأنثى الحامل فيما بعد بحثاً عن التشوهات الجنينية أو موت الجنين. ولذلك فإن الاختبار المميت المسيطر هو اختبار للتحري عن:

(A) قابلية إحداث التشوهات (B) قابلية إحداث الطفرات

(C) كل ما سبق (E) ولا أي مما سبق

4. إن الطور III التجربة السريرية المثلى المجراة على دواء مسكن جديد لن تشتمل على

(A) دواء شاهد سلبي (موهم)

(B) دواء شاهد إيجابي (المعالجة المعيارية المستخدمة حالياً)

(C) التعمية المزدوجة (كل من المريض والفاحصون يجهلون أي من الأدوية هو الداء الفعال)

(D) مجموعة 2000–3000 شخص مصابون بحالة سريرية تتطلب تسكيناً

(E) تقديم NDA (طلب لدواء جديد) إلى FDA قبل بدء التجربة

5. بالنسبة للاختبارات التي تجرى على مركبات جديدة (مثلاً أدوية مضادة لفرط التوتر الشرياني) التي يتوقع أن يكون لها استخدامات علاجية

(A) لا يمكن استخدام التجارب على الحيوان للتنبؤ بأنماط التأثيرات السمية التي يمكن أن تحدث وذلك لأنه لا علاقة لها بالسمية التي تحدث عند الإنسان

(B) تجرى التجارب البشرية على أشخاص أصحاء قبل أن يستخدم الدواء عند المرضى

(C) يجب أن يتم تقييم درجة الخطورة عند ثلاثة أنواع على الأقل من الحيوانات، منها نوع من الرئيسيات

(D) يجب معرفة المشعر العلاجي عند الحيوانات قبل تجربة الدواء على الإنسان

6. أن اختبار ايمس AMES هو طريقة لكشف:

(A) التأثير المسرطن عند القوارض (B) التأثير المسرطن عند الحيوانات الرئيسة

(C) التأثير المشوه عند أي نوع من أنواع الثدييات
(D) التأثير المشوه عند الحيوانات الرئيسة
(E) التأثير المولد للطفرات عند الجراثيم

الإجابات:

1. إذا استثنينا الأدوية المعروفة بسميتها، مثل أدوية العلاج الكيميائي للسرطان، فإن تجارب الطور I تجرى على 20-30 متطوع سليم. أما الطور II فيجرى على عدة مئات من المرضى المصابين بالمرض. ونادراً ما يتم تحديد المشعر العلاجي في أي من التجارب السريرية. إما الطور IV فهو طور المراقبة العامة ما بعد تسويق الدواء الجديد. وهو لا يتوجه لدراسة تأثيرات محدده. إن الشواهد الإيجابية والأدوية الموهمة ليس من المستلزمات المطلقة لأي من أطوار التجارب السريرية، على الرغم من أنها غالباً ما تستخدم في دراسات الطور II وIII. والجواب هو (A).
2. إن الأدوية المعدة للاستخدام قصير الأمد قد لا تستلزم اختبارات طويلة الأمد. وهناك بعض الأدوية لا تستخدم الحيوانات الرئيسة Primates في إجراء الاختبارات عليها، وهناك أدوية أخرى يستخدم فيها نوع واحد فقط. وإن المعطيات الناتجة عن الاختبار هي التي يتوجب تقديمها إلى FDA. إن توقع حدوث تحسس دوائي عند الإنسان انطلاقاً من الاختبارات المجراة على الحيوانات لا يمكن الاعتماد عليها كثيراً. الجواب هو (E).
3. يدل وصف الاختبار على أن التبدل الصبغي (والذي ينتقل من الأب إلى الجنين) هو التأثير السمي الذي يجري كشفه وهو ما يدعى الطفرة، الجواب هو (B).
4. إن الخيارات الأربعة الأولى (A-D) صحيحة. ولا يمكن العمل على NDA قبل استكمال الأطوار الثلاثة الأولى للتجارب السريري. (يجب الموافقة على IND قبل إجراء التجارب السريرية). الجواب هو (E).
5. لا يمكن للتجارب الحيوانية المجراة على نوع واحد أن تتنبأ دائماً بحدوث التأثيرات السمية عند الإنسان، ولكن عندما تجرى هذه الاختبارات عند عدة أنواع، فإن معظم التأثيرات السمية التي تحدث عند الإنسان سوف تظهر أيضاً عند نوع حيواني واحد على الأقل. ولا يلزم استخدام الرئيسيات الحالية، يجب أن يتم تحديد "درجة الخطورة" عند نوعين من الحيوانات على الأقل. ولا يلزم استخدام الرئيسيات في كل الحالات، كما أن المشعر العلاجي غير ضروري. وباستثناء أدوية العلاج الكيميائي للسرطان، فإن التجارب السريرية للطور I تجرى دائماً عند أشخاص أصحاء. الجواب هو (B).
6. يجرى اختبار Ames test على السالمونيلا وهو يكشف عن الطفرات في DNA الجراثيم. ونظراً لأن القدرة على إحداث الطفرات تترافق مع خطورة التسرطن بالنسبة للعديد من المواد الكيميائية، فإن اختبار Ames غالباً ما يستخدم للادعاء بأن دواءً ما قد يكون مسرطناً. إلا أن الاختبار بحد ذاته لا يكشف إلا عن وجود الطفرات. والجواب هو (E).



مقدمة إلى أدوية الجملة العصبية الذاتية

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح خطوات اصطناع وتخزين وتحرير وإنهاء عمل النواقل الذاتية الرئيسة.
- تسمية مادتين ناقلتين.
- شرح التأثيرات الجهازية لتنبيه الجهازين الودي ونظير الودي.
- معرفة أمثلة عن مثبطات اصطناع وتخزين وتحرير الأستيل كولين والنور أبينفرين والتنبؤات بتأثيرات هذه المثبطات على وظيفة الأعضاء الرئيسة في الجسم.
- تعداد العوامل التي تحدد الضغط الدموي وشرح منعكس مستقبلات الضغط الذي تنفعل استجابةً لما يلي: (1) فقدان الدم (2) إعطاء موسع وعائي (3) مقبض وعائي (4) منبه قلبي (5) مثبط قلبي.
- معرفة الأنماط الرئيسة للمستقبلات الموجودة في الأنسجة الذاتية المستقبلة.
- شرح الاختلافات ما بين تأثيرات الاستئصال الجراحي للعقد الودية (قطع النقل العقدي عبر الاستئصال الجراحي للعقد الودية) وتأثيرات الحصر الدوائي للعقد.
- شرح آلية عمل السموم toxins التي تؤثر على وظيفة العصب: تيترودو توكسين tetrodtoxin، ساكسيتوكسين saxitoxin، السموم الوشيقية botulinum toxins، لاترتوكسين latrotoxin.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 6-1: تعاريف

المصطلح	التعريف
أدرنرجي Adrenergic	نهاية عصبية تحرر النور ابنفرين، وهو الناقل الأساسي لها، تطلق أيضاً على المشبك الذي يكون ناقله الأساسي النور ابنفرين.
المستقبل الادرنرجي Adrenoceptor	مستقبل يرتبط ويتفعل بأحد النواقل الكاتيكولامينية (نور ابنفرين، ابنفرين، أو الدوبامين) والأدوية المشابهة
الخلايا أو النسج الذاتية المستقبلة	خلايا أو أنسجة ذات مستقبلات أدرنرجية أو كولينرجية تبدل لدى تفعيلها من وظيفة هذه الخلايا أو الأنسجة مثل العضلات الملساء والقلب والغدد.
منعكس مستقبلات الضغط Baroreceptor reflex	آلية التوازن الدموي التي يحافظ من خلالها الجسم على الضغط الدموي ضمن حدود ثابتة؛ يتكون الطرف الحسي لهذا المنعكس من مستقبلات الضغط في الجيب السباتي.
كولينرجي Cholinergic	نهاية عصبية تحرر الأستيل كولين، وهو الناقل الأساسي لها؛ ويطلق أيضاً على المشبك الذي يكون ناقله الأساسي هو الأستيل كولين
المستقبل الكوليني Cholinoceptor	مستقبل يربط ويتفعل بالأستيل كولين والأدوية المشابهة
دوبا مينرجي	نهاية عصبية تحرر الدوبامين، وهو الناقل الأساسي لها، ويطلق أيضاً على المشبك الذي يكون ناقله الأساسي الدوبامين.
منعكس التوازن الدموي Homeostatic reflex	مستوى محدد سابقاً، مثل منعكس مستقبلات الضغط بالنسبة لضغط الدم
نظير الودي Parasympathetic (PANS)	الجزء من الجهاز العصبي الذاتي (ANS) الذي ينشأ من الأعصاب القحفية والجزء العجزي للحبل الشوكي

جدول 6-1: تعاريف. (تتمة)

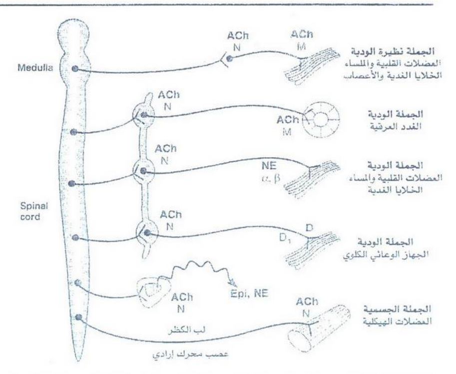
المصطلح	التعريف
المستقبل ما بعد المشبك Postsynaptic receptor	المستقبل الموجود على الجانب البعيد distal من المشبك، مثلاً على الخلية المستهدفة.
المستقبل ما قبل المشبك Presynaptic receptor	المستقبل الموجود على النهاية العصبية من المشبك، وهو يعدل تحرر الناقل
الودي (SANS) Sympathetic	الجزء من الجهاز العصبي الذاتي الذي ينشأ من الأجزاء الصدرية والقطنية للحبل الشوكي

مفاهيم

إن الجملة العصبية الذاتية autonomic nervous system (ANS) هي الجزء الأساسي اللا إرادي، اللا واعي، الذاتي للجهاز العصبي وهو يختلف عن الجملة العصبية somatic (الإرادية) من عدة وجوه، وسوف نناقش فيما سيأتي تشريح وكيمياء النواقل العصبية ومميزات المستقبلات والتكامل الوظيفي للجملة العصبية الذاتية ANS.

A. **المظاهر التشريحية للجملة العصبية الذاتية:** إن الجزء الحركي (الصادر efferent) من ANS هو السبيل الرئيسي لنقل المعلومات من الجهاز العصبي المركزي (CNS) إلى النسج المستهدفة اللا إرادية (العضلات الملساء، العضلة القلبية، والغدد خارجية الإفراز؛ (الشكل 6-1). إن الجهاز العصبي المعوي **enteric (ENS) nervous system** هو جزء شبه ذاتي Semiautonomous من ANS ذو وظائف تختص بالتحكم بالسبيل لمعدي المعوي. ويتألف ENS من الضفيرة العضلية المعوية Myenteric pexus (ضفيرة أو رباك Auerbach) والضفيرة تحت المخاطية (ضفيرة مايسنر Meissner) وهي تتلقى إشارات من كل من الجهازين العصبيين الودي ونظير الودي.

هناك العديد من الألياف الحسية (الواردة afferent) في الأعصاب الذاتية. وهي ذو أهمية خاصة



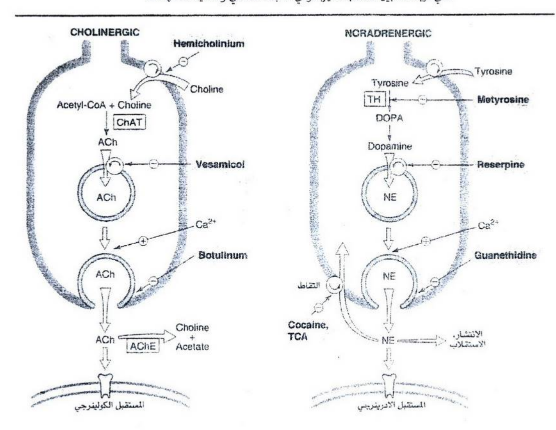
الشكل 6-1: شكل ترسيمي يقارن بعض مظاهر القسمين نظير الودي والودي للجملة العصبية الذاتية مع **الجملة الجسمية** المحركة. ولم ترسم العقد نظيرة الودية كبنى متميزة وذلك لأن معظمها متوزعة بشكل منتشر في جدران الأعضاء المعصبة بها. ACh: الأستيل كولين، Epi: ايبي نفرين، EN: نورايبي نفرين، D: دوبامين، N: نيكوتيني، M: موسكاريني؛ α، β: **مستقبلات** α و β الأدرنيرجيه.

في عملية التحكم الفيزيولوجي للأعضاء اللا إرادية ولكن قلة فقط من الأدوية تؤثر عليها.

1. **منشأ الجذور العصبية الشوكية:** تنشأ الألياف الحركية نظير الودية ما قبل العقدية من نوى الأعصاب القحفية III، VII، IX، و X ومن الشدف العجزية (عادة S2 -S4) للحبل الشوكي. وتنشأ الألياف الودية ما قبل العقدية من الشدف الصدرية (T1-T12) والقطنية (L1-L5) من الحبل الشوكي.
2. **توضع العقد:** تتوضع معظم العقد الودية في سلسلتين جانب فقريتين تمتدان على الوجه الأمامي للعمود الفقري. وإن معظم العقد نظيرة الودية تتوضع في الأعضاء المعصبة أي على مسافة أبعد من الحبل الشوكي.
3. **طول الألياف قبل العقدية وبعد العقدية:** نظراً لمواقع العقد التي ذكرت في الفقرة السابقة، تكون الألياف الودية قبل العقدية قصيرة والألياف بعد العقدية طويلة. والعكس صحيح بالنسبة للجهاز العصبي نظير الودي: تكون الألياف قبل العقدية طويلة والألياف بعد العقدية قصيرة.
4. **المستقبلات الغير معصبة:** إن بعض المستقبلات التي تستجيب للنواقل الذاتية والأدوية لا تتلقى أي تعصيب. وهذه تشتمل على المستقبلات الموسكارينيه في بطانة الأوعية الدموية وفي بعض المستقبلات ما قبل مشبكية عند بعض الأنواع مثل المستقبلات الأدرينرجيه في الغدد العرقية قمية الإفراز apocrine ومستقبلات α_2 وβ_3 الأدرينرجيه في بعض الأوعية الدموية.

B. **النواقل العصبية للجهاز العصبي الذاتي:** إن تصنيع وتخزين وتحرير وإنهاء فعل النواقل العصبية هي عمليات هامة جداً لوظيفة الأدوية الذاتية (الشكل 6-2).

1. **النقل الكولينرجي:** إن الأستيل كولين (Ach) هو الناقل الرئيس في كل العقد الذاتية وعند المشابك التي تربط ما بين العصب نظير الودي ما بعد العقدي والخلية المستهدفة.



الشكل 6-2: خصائص تصنيع وتخزين وتحرير وإنهاء فعل النواقل عند النهايات العصبية الكولينرجيه والنورادرينرجيه، وهي مبينه من الأعلى باتجاه الأسفل. وتمثل الدوائر النواقل؛ Ach: أستيل كولين؛ AChE: أستيل كولين استيراز؛ ChAT: ناقل الكولين اسيتات؛ DOPA: dihydroxyphenylalanine؛ NE: نورإبي نفرين؛ TCA: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات؛ TH: تيروزين هيدروكسيلاز.

a. **التصنيع والتخزين:** يصطنع ACh من الأستيل ـ كو أنزيم (acetyl-Coa) والكولين بواسطة الأنزيم كولين أستيل ترانسفراز. ويحتمل أن تكون المرحلة المحددة لسرعة التفاعل rate–limiting هي نقل الكولين إلى النهاية العصبية. ويمكن تثبيط هذا النقل بواسطة الهيميكولينيوم **hemicholinium**. ويتم نقل ACh بصورة فعالة إلى حويصلات التخزين. ويمكن تثبيط هذه العملية بواسطة الفيزاميكول **Vesamicol**.

b. **تحرير الأستيل كولين:** يتطلب تحرير الناقل المخزن في الحويصلات في النهاية العصبية دخول الكلسيوم عبر قنوات الكلسيوم وإطلاق تفاعل بين عدة بروتينات مترافقة مع أغشية الحويصلات والنهاية العصبية (سينابتوبريفين **Synaptobrevin**، سينابتوتاغمين **Synaptotagmin**، البروتين المترافق مع الجسيم المشبكي **Synaptosome, associated protein [SNAP]**، وغيرها). ينجم عن هذا التفاعل التحام أغشية الحويصل مع أغشية النهاية العصبية، وانفتاح المسام إلى المسافة خارج خلوية، وتحرير الناقل من الحويصلات. وإن الأنواع العديدة من السموم المطثية **botulinum toxins** تعدل أنزيمياً من السينابتوبريفين أو أحد البروتينات المسؤولة عن التراكب أو الالتحام فتمنع عملية تحرر الناقل عملية التحرر.

مهارة حقطية: نفوذية الدواء Drug Permeation
(راجع الفصل 1)

إن ذيفان المطثيات هو عبارة عن جزيء بروتيني كبير جداً ولا ينتشر بسهولة عندما يحقن في النسيج. وعلى الرغم من هذه الخاصية فهو قادر على دخول النهايات العصبية الكولينرجيه من المسافة خارج خلوية مؤدياً إلى حصر تحرير الأستيل كولين. فكيف يتسنى له عبور حاجز الغشاء الدسم؟ *الجواب موجود في نهاية الفصل.*

c. **إنهاء فعل ACh:** يتم إنهاء فعل الأستيل كولين في المشبك العصبي في الحالات السوية عبر استقلابه إلى الأستات acetate والكولين choline بواسطة الأنزيم أستيل كولين استيراز. ولا تطرح نواتج الاستقلاب إلا أنه يعاد تدويرها recycled في الجسم. وإن تثبيط أستيل كولين استيراز هو تأثير علاجي (ومن الممكن أن يكون سمياً) هام للعديد من الأدوية.

d. **تأثيرات الأدوية على اصطناع وتخزين وتحرير وإنهاء فعل ACh:** إن الأدوية التي تحصر اصطناعACh (مثل الهيميكولينيوم)، وتخزينه (مثل فيزاميكول). وتحريريه (مثل ذيفان المطثية[❖]) هي أدوية غير مفيدة جداً في المعالجة وذلك لأن تأثيراتها ليست اصطفائية بشكل كاف (أي أن عقد PANS وSANS والوصل الجسمي العصبي العضلي يمكن أن تحصر جميعها).

2. **النقل الأدرينرجي:** إن النورابنفرين (NE) هو الناقل الرئيس في المشابك التي تربط العصب الودي ما بعد العقدي مع الخلية المستهدفة في معظم النسج. ومن الاستثناءات الهامة على ذلك الألياف الودية الواردة إلى الغدد العرقية المنظمة للحرارة (الناتجة eccrine) وربما الألياف الودية الموسعة للأوعية في العضلات الهيكلية، وهي تحرر ACh. وإن الدوبامين هو ناقل مهم موسع للأوعية موجودة في الأوعية الدموية الكلوية.

a. **الاصطناع والتخزين:** إن اصطناع الدوبامين وNE أكثر تعقيداً من اصطناع ACh (الشكل 6–2). تتم هدركسلة Hyroxylation التيروزين بواسطة تيروزين هيدروكسيلاز (المرحلة المحددة للسرعة) إلى DOPA (dihydroxyphenylalanine)، وتنزع زمرة الكاربوكسيل منه decarboxylated لينتج الدوبامين، ومن ثم (داخل الحويصل) تتم هدركستلة إلى النور ابنفرين. ويمكن تثبيط تيروزين هيدروكسيلاز بواسطة ميتيروزين **metyrosine**. ويمكن نقل NE والدوبامين إلى الحويصلات وتخزينهما فيها. ويمكن تثبيط الناقل الحويصلي بواسطة الرزربين **reserpine**.

b. **التحرير وإنهاء التأثير:** يتحرر الدوبامين وNE من نهاياتها العصبية بنفس الآلية المسؤولة عن تحرير ACh (انظر ما سبق). إلا أن إنهاء الفعل مختلف جداً. وإن الاستقلاب غير مسؤول عن إنهاء فعل الناقلين: النور ابنفرين والدوبامين، بل إن الانتشار **diffusion** وعود الالتقاط **reuptake** (خاصة عود الالتقاط –1، الشكل 6–2) تخفض من تراكيزهما في المسافة المشبكية Synaptic Cleft وتوقف تأثيرهما. إما خارج المسافة المشبكية، فيمكن لهذين الناقلين أن يستقلبا (بواسطة مونو أمين أوكسيداز **monoamine oxidase (MAO)** والكاتيكول –O– ميثل ترانسفراز **(Catechol –O– methyltransferase (COMT)**، ومن ثم يتم طرح نواتج هذه التفاعلات الأنزيمية. وإن قياس الاطراح خلال 24 ساعة لكل من الميتانفرين Metanephrine، النورميتانفرين، 3– ميثوكسي –4– هيدروكسي ماندليك أسيد 3- methoxy -4- hydroxymandelic acid (VMA)، وغيرها من المستقلبات يوفر قياساً لإنتاج الجسم الكلي من الكاتيكولامينات، وهذا القياس يفيد بدوره في تشخيص

❖ يمكن استخدام ذيفان المطثية عبر الحقن الموضعي للحصول على فعل انتقائي مفيد طبياً.

حالات مثل ورم القواتم. وإن تثبيط MAO يزيد من مخازن الكاتيكولامينات وهذا له تأثيرات علاجية وسمية.

c. **تأثيرات الأدوية على النقل الأدرنرجي:** إن الأدوية التي تحصر اصطناع النور ابنفرين (مثل الميتروزين) أو تخزين الكاتيكولامينات (مثل الرزربين) أو تحريرها (مثل الغوانيثيدين guanethidine) هي أدوية مفيدة في علاج عدة أمراض (مثل ارتفاع التوتر الشرياني) وذلك لأنها تحصر الوظائف الودية ولكن ليس النظير ودية. وهناك أدوية تعزز من تحرر الكاتيكولامينات، مثل الأدوية الشبيهة بالأمفيتامينات.

3. **النواقل المرافقة Cotransmitters:** إن للعديد (وربما كل) من الأعصاب الذاتية حويصلات للنواقل تحتوي على جزيئات نواقل أخرى إضافة للناقلين الرئيسيين (NEأوACh) المشروحين سابقاً. يمكن أن تتوضع هذه النواقل المرافقة في نفس الحويصلات مع الناقل الرئيسي أو في مجموعة منفصلة من الحويصلات. وتشتمل المواد التي تبين أنها تشكل نواقل مرافقة حتى يومنا هذا على ATP، **الإنكيفالينات enkephalins، الببتيد المعوي الفعال وعائياً Peptide Vasoactive intestinal (VIP)، الببتيد العصبي Y، المادة P، نوروتنسين neurotensin، سوماتوستاتين**، وغيرها. ويبدو أن دورها في الوظيفة الذاتية هو تعديل النقل المشبكي. ولا شك أن نفس النواقل تعمل كنواقل رئيسية في مشابك أخرى.

C. **خصائص المستقبل:** تشتمل المستقبلات الرئيسية في ANS على ما يلي:

1. **المستقبلات الكولينيه Cholinoceptors:** وهي تدعى أيضاً المستقبلات الكولينرجيه. وتستجيب هذه الجزيئات للأستيل كولين ومقلداته. وتقسم المستقبلات الكولينيه كما يلي (جدول 6-2):

a. **المستقبلات الموسكارينيه Muscarinic receptors:** إن هذه المستقبلات (وكما يشير اسمها) تستجيب للموسكارين muscarine إضافة للأستيل كولين. وإن التأثيرات الناجمة عن تفعيل هذه المستقبلات تشابه تلك الناتجة عن تنبيه الأعصاب نظيرة الودية بعد العقدية. وتتوضع المستقبلات الموسكارينيه بشكل رئيسي على الخلايا الذاتية المستهدفة (بما فيها القلب، بطانة الأوعية، العضلات الملساء، النهايات العصبية قبل المشبك، والغدد خارجية الإفراز). وهناك ما يدل على وجود خمسة أنماط لها، ويبدو أن ثلاثة منها ذات أهمية في النقل الذاتي المحيطي.

b. **المستقبلات النيكوتينيه Nicotinic receptors:** تستجيب هذه المستقبلات للنيكوتين nicotine (وهو من مقلدات الأستيل كولين) ولكن ليس للموسكارين. ويتوضع النمطان الرئيسيان لهذه المستقبلات في العقد وفي للعضلات الهيكلية. وإن المستقبلات النيكوتينيه هي المستقبلات الرئيسية للنقل في هذه المواقع.

2. **المستقبلات الأدرنرجية Adrenoceptors (or adrenergic receptors):** تقسم المستقبلات الأدرينرجيه إلى عدة أنماط (جدول 6-3).

a. **مستقبلات الفا:** تتوضع مستقبلات ألفا على العضلات الملساء للأوعية، النهايات العصبية قبل المشبك، الصفيحات الدموية، الخلايا الدسمة (lipocytes)، والخلايا العصبية في الدماغ. كما وتقسم مستقبلات ألفا أيضاً إلى نوعين رئيسيين هما α_1 وα_2. ويشكل هذين النوعين عائلات مختلفة ويستعملان أنواعاً مختلفة من بروتينات الاقتران G.

b. **مستقبلات بيتا:** تتوضع مستقبلات بيتا على معظم أنواع العضلات الملساء، العضلة القلبية، بعض النهايات العصبية قبل المشبك، والخلايا الدسمة وكذلك في الدماغ. وتقسم مستقبلات بيتا إلى ثلاثة أنواع رئيسية هي β_1، β_2، β_3. وتتشابه هذه المستقبلات وتستخدم نفس بروتينات الاقتران G.

3. **مستقبلات الدوبامين Dopamine receptors:** تعتبر مستقبلات الدوبامين من تحت صفوف subclass المستقبلات الأدرينرجيه ولكنها تتميز بتوزع ووظيفة مختلفتين. وإن لمستقبلات الدوبامين أهمية خاصة في الأوعية الكلوية والحشوية وفي الدماغ. وعلى الرغم من وجود أربعة أنواع منها، فإن النوع D_1 هو المستقبل المحيطي الأكثر أهمية من بينها. ونجد مستقبلات D_2 على النهايات العصبية قبل المشبك. كما تتواجد D_1 وD_2 وأنواع أخرى من مستقبلات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي.

الجدول 6-2: مميزات أهم المستقبلات الكولينيه في الجهاز العصبي المحيطي.

المستقبل	مكان التوضع	الآلية	الوظائف الرئيسية
M_1	النهايات العصبية	الاقتران مع G_q	↑ IP_3، شلال DAG
M_2	القلب، بعض النهايات العصبية	الاقتران مع C_i	↓ CAMP، تفعيل قنوات K
M_3	الخلايا المستهدفة: العضلات الملساء، الغدد، البطانة	الاقتران مع G_q	↑ IP_3، شلال DAG
N_n	عقد ANS	أقنية شاردية	إزالة الاستقطاب، إثارة كمون عمل
N_m	اللوحة العصبية العضلية الانتهائية	أقنية شاردية	إزالة الاستقطاب، إثارة كمون عمل

الجدول 6-3: خصائص بعض المستقبلات الأدرينرجيه الهامة في كل ANS

المستقبل	مكان التوضع	بروتين G	الرسال الثانوي	الوظائف الرئيسية
α_1	النسج المستهدفة: العضلات الملساء، الغدد	G_q	↑ IP_3، DAG	↑ Ca^{2+}، يسبب التقلص، والإفراز
α_2	النهايات العصبية، بعض العضلات الملساء	G_i	↓ cAMP	↓ تحرر الناقل، يسبب التقلص
β_1	العضلة القلبية، الجهاز قرب الكبي juxtaglomerular apparatus	G_s	↑ cAMP	↑ سرعة القلب، ↑ قوة التقلص، ↑تحرر الرينين
β_2	العضلات الملساء، العضلة القلبية	G_s	↑ cAMP	ارتخاء العضلات الملساء؛ ↑تحلل الغليكوجين، ↑سرعة القلب وقوة التقلص
β_3	الخلايا الشحمية	G_s	↑cAMP	↑تحلل الدسم
D_1	العضلات الملساء	G_s	↑cAMP	ارتخاء العضلات الملساء الوعائية الكلوية

D. **التأثيرات الناجمة عن تفعيل الأعصاب الذاتية:** إن لكل قسم من ANS تأثيراته الخاصة على الأعضاء وهذه التأثيرات ملخصة في الجدول 6-4 يجب تذكرها.

إن الأعضاء مزدوجة التعصيب (مثل قزحية العين والعقدة الجيبية الأذينية في القلب) تتلقى تعصيباً ودياً ونظير ودي. إن للقزحية قطر طبيعي خاص بها ترجع إليه عند زوال تأثير قسمي الجهاز العصبي الذاتي. ولذلك فإن الحصر الدوائي للعقد سيجعلها ترجع إلى حجمها الذاتي. كذلك فإن تسرع نظم القلب الجيبي قيمة ذاتية في غياب تأثير كلاً من قسمي ANS. كيف ستتبدل هذه التغيرات (زيادة أو نقصاناً) فيما لو تم حصر العقد؟ يمكن توقع الجواب إذا ما علمنا أي جهاز هو المسيطر. فعلى سبيل المثال، إن كلاً من القزحية وعقدة SA (عند الشباب) تتم السيطرة عليهما من قبل الجهاز نظير الودي، ولذلك فإن قطر القزحية في حالة الراحة وسرعة نظم القلب الجيبي يقعان تحت تأثير واضح من الجهاز نظير الودي. ولذلك فإن حصر كلا الجهازين (وذلك عبر إزالة تأثيرات PANS المسيطرة وSANS الغير مسيطرة) سوف يؤدي إلى توسع الحدقة وتسرع القلب.

E. **النقل اللا أدرينرجي واللا كولينرجي Nonadrenergic Noncholinergic (NANC) transmission:** إن بعض الألياف العصبية في النسج الذاتية المستهدفة لا تبدي أياً من المميزات النسيجية الكيميائية لأي من الألياف الكولينرجيه أو الأدرينرجيه. وإن بعضها هي عبارة عن ألياف حركية تسبب تحرر ATP وربما بعض البورينات Purines المتعلقة بها. ولقد تم التعرف على الاستجابات المثارة بالبورينات في القصبات والسبيل المعدي المعوي والسبيل البولي. وإن بعض الألياف الحركية الأخرى هي ألياف ببتيديه Peptidergic، أي إنها تستخدم تحرر الببتيدات كنواقل أساسية لها (انظر فقرة النواقل المرافقة).

وهناك ألياف أخرى لا أدرينرجيه ولا كولينرجيه تملك الصفات التشريحية للألياف الحسية وتحتوي على ببتيدات مثل المادة P التي تخزن ويتم تحريرها من نهايات الليف. ولقد دعيت هذه الألياف باسم الألياف "الحسية - الصادرة" أو "الحسية - المستهدفة المحلية" وذلك لأنه عند تنشيطها حسياً فإنها تصبح قادرة على تحرير نواقل ببتيدية من النهاية الحسية نفسها، ومن التفرعات المحلية للمحور axon، ومن الفروع الجانبية التي تنتهي في العقد الذاتية. إن هذه الببتيدات هي مقلدات قوية في العديد من النسج الذاتية المستهدفة.

F. **مواقع عمل الأدوية الذاتية:** نظراً لتعدد المراحل التي يمر بها انتقال الأوامر الذاتية من CNS إلى المستقبلات، فإن هناك العديد من المواقع التي يمكن للأدوية الذاتية أن تعمل عليها. وتشتمل هذه المواقع على مراكز الجهاز العصبي المركزي، العقد، النهايات العصبية بعد العقدية، مستقبلات الخلية المستهدفة، والآليات المسؤولة عن اصطناع الناقل وتخزينه وتحريره وإنهاء فعله. وإن أكثر التأثيرات اصطفائيه تنجم عن استخدام الأدوية التي تعمل على المستقبلات ذات التأثيرات الاصطفائية النوعية الأفعال شديدة الاصطفائية (جدول 6-5). وإن العديد من السموم الطبيعية والصنعيه تأثيرات مهمة على الوظائف العصبية الذاتية والجسمية. لقد تم ذكر بعض من هذه السموم في الجدول 6-5.

G. **تكامل الوظيفة الذاتية:** يتحقق تكامل وظيفة الجهاز العصبي الذاتي بصورة رئيسية عبر آلية التلقيم الراجع السلبي negative feedback. وتستخدم هذه الآلية مستقبلات ذات قدرة تعديلية modulatory قبل وبعد مشبكية على المستوى المحلي ومنعكسات التوازن الدموي على المستوى الجهازي.

1. **التكامل المحلي:** لقد تم العثور على آليات تلقيم راجع محليه على مستوى النهايات العصبية في كل

جدول 6-4: التأثيرات المباشرة لتفعيل الأعصاب الذاتية على الأجهزة العضوية.

العضو	التأثيرات: الودي – التأثير[1]	الودي – المستقبل[2]	نظير الودي – التأثير	نظير الودي – المستقبل[2]
العين				
الحدقة				
العضلة الشعاعية	تقلص	α_1	...	...
العضلة الدائرية	...	...	تقلص	M_3
العضلة الهدبية	[ارتخاء]	β	تقلص	M_3
القلب				
العقدة الجيبية الأذينية	تسرع	β_2, β_1	تباطؤ	M_2
نواظم الخطى المنتبذة	تسرع	β_2, β_1	...	...
التقلص	زيادة	β_2, β_1	تنقص (الأذينتان)	M_2
الأوعية الدموية				
الجلد، الأوعية الحشوية	تقلص	α	...	...
أوعية العضلات الهيكلية	ارتخاء	β_2	...	...
	[تقلص]	α	...	...
	ارتخاء	M^3	...	...
البطانة الوعائية			تحرر EDRF	M_3[4]
العضلات الملساء للتصبات	ارتخاء	β_2	تقلص	M_3
السبيل المعدي المعوي				
العضلات الملساء				
الجدران	ارتخاء	β_2, α_2^5	تقلص	M^3
المصرات	تقلص	α_1	ترتخي	M^3
الإفراز		...	يزداد	M^3
الضفيرة العضلية المعوية			تنشط	M^1
العضلات الملساء البولية التناسلية				
جدار المثانة	ارتخاء	β_2	تقلص	M_3
المصرة	تقلص	α_1	ارتخاء	M_3
الرحم الحامل	ارتخاء	β_2	...	...
	تقلص	α	تقلص	M_3
القضيب، الحويصلان المنويان	القذف	α	نعوظ	M
الجلد				
العضلة الملساء الناصب للشعرة	تقلص	α	...	...
الغدد العرقية				
المنظمة للحرارة	ازدياد	M	...	...
قمة الإفراز (الشدة)	ازدياد	α	...	...
الوظائف الاستقلابية				
الكبد	استحداث السكر	α, β_2	...	...
الكبد	تحلل الغليكوجين	α, β_2	...	...
الخلايا الدسمة	تحلل الدسم	β_3	...	...
الكلية	تحرر الرينين	β_1	...	...
النهايات العصبية الذاتية				
الودية	...	...	إنقاص تحرر NE	M^6
نظيرة الودية	ينقص تحرر ACh	α	...	...

[1] إن الأفعال الأقل أهمية وضعت بين قوسين.
[2] α: ألفا، β: بيتا، M: موسكاريني.
[3] إن للعضلات الملساء الوعائية في العضلات الهيكلية ألياف موسعة ودية كولينية.
[4] تحرر بطانة معظم الأوعية الدموية مادة EDRF (العامل المرخي المشتق من البطانة)، والذي يسبب توسعاً وعائياً ملحوظاً وذلك استجابة لتنبيه المستقبلات الموسكارينية. إلا أنه وخلافاً للمستقبلات المعصبة بالألياف الودية الكولينية في أوعية العضلات الهيكلية، فإن هذه المستقبلات الموسكارينية غير معصبة وتستجيب فقط للمقلدات الموسكارينية الجائلة في الدوران.
[5] ربما عبر التثبيط ما قبل المشبكي للفعالية نظير الودية.
[6] ربما M_1، وليس M_2 قد تساهم في بعض المواقع.

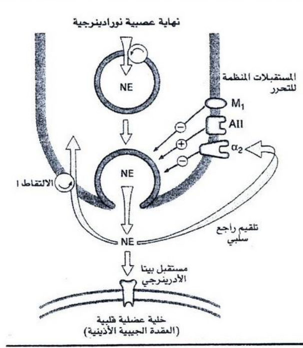
الأجهزة التي تمت دراستها. وإن أفضل من هذه الآليات هو التلقيم الراجع السلبي للنور ابنفرين الذي يتم تحرره من النهايات العصبية الأدرنرجيه. ويتوسط هذا التأثير مستقبلات $\alpha2$ المتوضعة على أغشية الأعصاب ما قبل المشبكية (الشكل 6-3).

وإن المستقبلات ما قبل مشبكة التي تربط الناقل الأساسي وبالتالي تنظم تحرره تدعى المستقبلات الذاتيـة autoreceptors. كما يتعدل تحرر الناقل أيضاً بواسطة مستقبلات أخرى

الجدول 6-5: مراحل النقل الذاتي وتأثيرات الأدوية.

العملية	أمثلة على الأدوية	الموقع	التأثير
انتقال كمون الفعل	المخدرات الموضعية، tetrodotoxin[1]، saxitoxin[2]	محور العصب	حصر قنوات الصوديوم، وحصر النقل
اصطناع الناقل	Hemicholinium	النهايات العصبية الكولينرجيه: الغشاء	يحصر التقاط الكولين ويبطء الاصطناع
	α- Methyltyrosine (metyrosine)	النهايات العصبية الأدرنرجية ولب الكظر: السيتوبلاسم	
تخزين الناقل	Vesamicol	النهايات الكولينرجيه: الحويصلات	يمنع التخزين، ويسبب نضوب الناقل
	Reserpine	النهايات الأدرينرجيه: الحويصلات	
تحرير الناقل	العديد من الأدوية[3]	مستقبلات غشاء النهايات العصبية	تنظيم تحرر الناقل
	ω -Conotoxin GVIA[4]	قنوات الكلسيوم في النهايات العصبية	يقلل من تحرر الناقل
	سم المطثية	الحويصلات الكولينرجيه	يمنع تحرر الناقل
	Alpha- latrotoxin[5]	الحويصلات الكولينرجيه والأدرنرجية	يسبب تحرراً انفجارياً (كبيراً جداً وبدفعة واحد)
	Tyramine, amphetamine	النهايات العصبية الأدرنرجية	تحث تحرر الناقل
قبط الناقل بعد تحرره	Cocaine, tricyclic antidepressants	النهايات العصبية الأدرنرجية	يثبط الالتقاط، يزيد من تأثير الناقل على المستقبلات بعد المشبكية
	6- Hydroxydopamine	النهايات العصبية الأدرنرجية	يخرب النهايات
تفعيل أو حصر المستقبل	Norepinephrine	المستقبلات عند المشابك الأدرنرجية	يرتبط بمستقبلات α، ويسبب التقلص
	Phentolamine	المستقبلات عند المشابك الأدرنرجية	يرتبط بمستقبلات α، ويمنع تفعيلها.
	Isoproterenol	المستقبلات عند المشابك الأدرنرجية	يرتبط بمستقبلات β، ويفعل الأدنيليل سيكلاز
	Propranolol	المستقبلات عند المشابك الأدرنرجية	يرتبط بمستقبلات β ويمنع تفعيلها
	Nicotine	المستقبلات عند المشابك الكولينرجيه النيكوتينيه (العقد الذاتية، اللوحة العصبية العضلية الانتهائية)	يرتبط بالمستقبلات النيكوتينيه، يفتح القناة الشاردية في الغشاء ما بعد المشبك
	Tubocurarine	اللوحة الانتهائية العصبية العضلية	يمنع تفعيلها
	Bethanechol	المستقبلات، الخلايا المستهدفة نظير الوديه (العضلات الملساء، الغدد)	يرتبط ويفعل المستقبلات الموسكارينيه
	Atropine	المستقبلات، الخلايا المستهدفة نظيرة الودية	يرتبط بالمستقبلات الموسكارينيه ويمنع تفعيلها
التثبيط الأنزيمي للناقل	Neostigmine	المشابك الكولينرجيه (أستيل كولين استيراز)	يثبط الأنزيم، يطيل ويقوي فعل الناقل
	Tranylcypromine	النهايات العصبية الأدرنرجية (مونو أمين أوكسيداز)	يثبط الأنزيم، يزيد من كمية الناقل المخزن

[1] سم السمكة المنتفخة Puffer fish، سمندل ماء كاليفورنيا.
[2] سم Gonyaulax (عضية المد الأحمر).
[3] نور ابنفرين، دوبامين، أستيل كولين، انجيوتنسن II، بروستاغلاندينات مختلفة، إلخ.
[4] سم البزاقه البحرية من جنس Conus.
[5] سم العنكبوت الأسود.



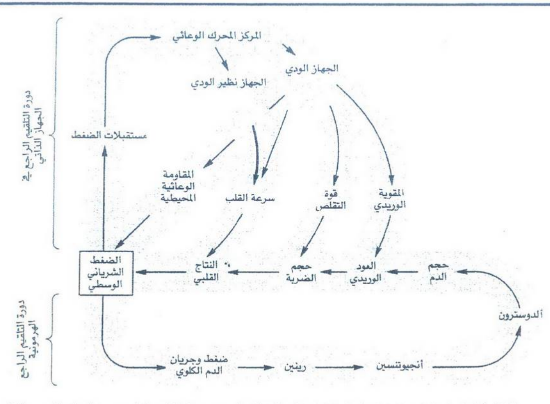
الشكل 6-3: التكامل الموضعي للتحكم بالجهاز العصبي الذاتي عبر تنظيم تحرر الناقل. وفي المثال المبين، نجد أن تحرر النور أبنفرين من النهاية العصبية الودية يتم تنظيمه عبر النور أبنفرين نفسه بحيث يعمل على المستقبلات الذاتية α_2 ما قبل مشبكية، وعبر الاستيل كولين والأنجيوتنسين II. كما أن العديد من المنظمات الأخرى (انظر النص) تؤثر على عملية التحرر.

(مستقبلات متغايرة heteroreceptors)؛ وفي حالة النهايات العصبية الأدرنرجية، فقد وجدت (مستقبلات لـ M1)، وللهستامين، وللسيروتونين، وللبروستاغلاندينات، وللببتيدات، ولمواد أخرى. كما أنه من المحتمل إن التنظيم قبل المشبكي بواسطة مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية الداخلية المنشأ يحدث في كل الألياف العصبية.

أما بالنسبة للمستقبلات ما بعد المشابك العقدية (حيث يكون النيكوتين هو الناقل الرئيسي) فلقد وجد نوعين من المستقبلات الموسكارينية ونوع واحد على الأقل من المستقبلات الببتيدية؛ ويمكن لهذه المستقبلات أن تسهل أو تثبط النقل عبر إطلاق كمونات بعد مشبكية بطيئة منبهة excitatory أو مثبطة.

2. **المنعكسات الجهازية:** تشتمل المنعكسات الجهازية على آليات تنظم ضغط الدم، حركية السبيل المعدي المعوي، مقوية المثانة، والعضلات الملساء للطرق الهوائية. ويحتل التحكم بالضغط الدموي أهمية خاصة (شكل 6-4) وهو يتم عبر المنعكس العصبي لمستقبلات الضغط الاستجابة الهرمونية بتوسط الرينين والأنجيوتنسين والألدوسترون. ولقد تطورت هذه السيطرة الذاتية للمحافظة على الضغط الدموي الشرياني المتوسط ضمن مستوى يحدده المركز الوعائي المحرك والمحسسات sensors الكلوية. وإن أي انحراف عن "نقطة المعايرة" للضغط الدموي، يسبب تبدلاً في فعالية ANS ومستويات الرنين ـ أنجيوتنسين 11 ـ الدوسترون. وإن هذه التبدلات هامة جداً في تحديد الاستجابة إلى الحالات أو الأدوية التي تبدل من الضغط الدموي. فعلى سبيل المثال، فإن انخفاضاً في الضغط الدموي ناجم عن النزف سوف يسبب زيادة في فعالية SANS وفي تحرر الرينين، ويسبب النور ابنفرين المتحرر من الأعصاب الودية ازدياداً في كل من المقاومة الوعائية الميحطية، المقوية الوريدي، سرعة القلب، وقوة التقلص القلبي. كما يستعاد حجم الدم عبر احتباس الملح والماء في الكلية تحت تأثير ازدياد مستويات الألدوسترون. ويمكن لهذه الاستجابات المعاوضة أن تكون من القوة بحيث تتغلب على بعض أفعال الأدوية، فعلى سبيل المثال، فإن معالجة فرط التوتر الشرياني بموسع وعائي مثل الهدرالازين لن تكون ناجحة إذا لم نمنع حدوث تسرع القلب المعاوض (بواسطة مستقبلات الضغط) واحتباس الماء والملح المعاوض (بواسطة استجابة جهاز الرينين) وذلك باستخدام أدوية أخرى معه. ومن هنا تتبدى أهمية فهم الطالب لجهاز التنظيم الذاتي.

3. **التحكم بالأعضاء المركبة - العين:** تحتوي العين على عدة نسج ذات وظائف متعددة، ويقع العديد منها تحت سيطرة الجهاز العصبي الذاتي (الشكل 6-5). فالقزحية (والتي ناقشناها مسبقاً) يقع تحت سيطرة متبادلة من قبل SANS (عبر مستقبلات ألفا) وPANS (عبر المستقبلات الموسكارينيه) واللذين يعملان على عضلتين مختلفتين في القزحية. إما العضلة الهدبية، والتي تتحكم بالمطابقة، فهي تقع تحت سيطرة رئيسية من المستقبلات الموسكارينيه المعصبه من PANS ولكن مع مساهمة هامة أيضاً من SANS. ومن ناحية أخرى فإن للظهارية الهدبية مستقبلات بيتا هامة لها تأثير يسمح بإفراز الخلط المائي.



الشكل 6-4:التحكم الذاتي والخلطي بالوظيفة القلبية الوعائية. لاحظ وجود دورتان للتلقيم الراجع: دورة الجهاز العصبي الذاتي والدورة الهرمونية. وإن لكل دورة رئيسية مكونات عدة، وذلك فإن الجهاز العصبي الودي يؤثر بشكل مباشر على أربعة متغيرات رئيسية: المقاومة الوعائية المحيطية، سرعة القلب، قوة التقلص، والعود الوريدي. أما الجهاز العصبي نظير الودي فهو يؤثر مباشرة على سرعة القلب. بالإضافة لذلك، فإن الأنجيوتنس II يزيد بشكل مباشر من المقاومة الوعائية المحيطية (غير مبينه بالشكل)، ويزيد الجهاز العصبي الودي بشكل مباشر من إفراز الرينين (غير مبين بالشكل). ولأن آليات التحكم هذه وجدت للمحافظة على ضغط دموي طبيعي، فإن محصلة التلقيم الراجع لكل دورة تكون سلبية، ويعمل التلقيم الراجع على المعاوضة عن كل تغير في ضغط الدم الشرياني يسبب حدوث استجابة. ولذلك، فإن انخفاض ضغط الدم بسبب النزف ستتم معاوضة عبر ازدياد نشاط الجهاز الودي وتحرر الرينين. وبالعكس، فإن ارتفاع ضغط الدم لدى إعطاء دواء مقبض للأوعية سوف يسبب انخفاضاً في النشاط الودي ويحرر الرينين وازدياداً في النشاط نظير الودي (المبهمي).

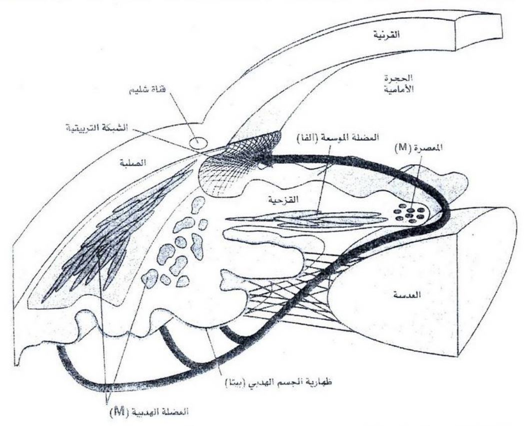
وإن كلاً من هذه المستقبلات بشكل هدفاً هاماً للأدوية التي سنتكلم عنها في الفصول القادمة.

قائمة الأدوية

تحتل الأدوية أو المستقبلات التالية والتي ذكرت في هذا الفصل أهمية خاصة ومن المهم أن تعرف أي الأدوية تتواجد في ANS الطبيعي وما هي وظائفها. وبالنسبة للأدوية التي لا توجد في الحالة الطبيعية في ANS، فإنه من المهم أن تعرف التأثيرات الناجمة عن إعطائها.

3- Methoxy –4 hydroxymandelic acid (VMA)[1]	Acetylcholine
Metyrosine (α- methyltyrosine)	Amphetamine
Neostigmine	Atropine
Norepinephrine	Botulinum toxin[1]
Proptanolol	Cocaine
Reserpine	DOPA
Saxitoxin[1]	Dopamine
Tetrodotoxin[1]	Epinephrine
Tyramine	Guanethidine
Vesamicol[1]	Metanephrine[1]

[1] لن يجري التكلم عنها في الفصول اللاحقة، لذا يجب معرفتها من هذا الفصل.



الشكل 6-5: بعض الأهداف الدوائية في العين. ويبين الشكل البنى المهمة سريرياً ومستقبلاتها إن السهم العريض (الملون) يبين جريان الخلط المائي من نقطة إفرازه من قبل الظهارية الهدبية وحتى يتم نزحه عبر قناة شليم (M: موسكاريني، α: مستقبل ألفا، β: مستقبل بيتا.

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. في عملية التنظيم الذاتي لضغط الدم
   - **(A)** تتم المحافظة على النتاج القلبي ثابتاً على حساب المتغيرات الهيمودبنامية الأخرى
   - **(B)** يؤدي ارتفاع الضغط الدموي يؤدي إلى ازدياد إفراز الألدوسترون
   - **(C)** عندما يزداد الضغط الشرياني، فإن الألياف العصبية لمستقبلات الضغط يخف معدل إطلاقها.
   - **(D)** إن حجم الضربة والضغط الدموي الشرياني الوسطي هما المحددين الأساسيين للنتاج القلبي
   - **(E)** إن الحالات التي تخفض من حساسية النهايات العصبية الحسية لمستقبلات الضغط قد تسبب ازدياداً في النشاط الودي.

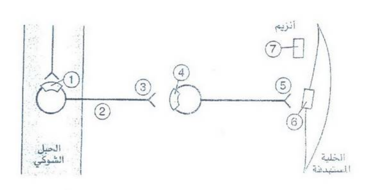
2. قام طفل بابتلاع محتويات زجاجتين من مضاد احتقان أنفي هو عبارة عن مقلد قوي لمستقبلات ألفا. إن علامات تفعيل مستقبلات ألفا التي يمكن أن تحدث عند هذا المريض تشتمل على
   - **(A)** توسع قصبي — **(B)** تسارع القلب
   - **(C)** توسع الحدقة — **(D)** توسع وعائي
   - **(E)** كل ما سبق

3. تعاني الآنسة غرين من ارتفاع ضغط شرياني شديد ويعتزم إعطاؤها الـ Minoxidil. إن المينوكسيديل هو موسع قوي للشرينات، وهو لا يعمل على المستقبلات الذاتية. وعندما يستخدم في ارتفاع ضغط الشرياني الشديد فإنه من المحتمل أن يؤدي إلى التأثيرات التالية

(A) تسرع القلب وازدياد التقلص القلبي
(B) تسرع القلب وانخفاض نتاج القلبي
(C) انخفاض الضغط الشرياني الوسطي ونقص التقلص القلبي
(D) عدم حدوث تغير في الضغط الشرياني الوسطي وتناقص تقلص القلب
(E) عدم حدوث تغير في الضغط الشرياني الوسطي وازدياد اطراح الملح والماء عبر الكلية

4. إن التفعيل الكامل للجهاز العصبي الودي (كما يحدث عند بلوغ المستويات القصوى من التمرين) يمكن أن يحدث كلاً مما يلي ما عدا
(A) ارتخاء القصبات
(B) تناقص حركية الأمعاء
(C) ازدياد الجريان الدموي الكلوي
(D) توسع الحدقة
(E) ازدياد سرعة القلب

الأسئلة 5-8: استخدم الشكل الآتي للإجابة على الأسئلة التالية. افترض أن هذا الشكل يمكن أن يمثل إما الجهاز الودي أو نظير الودي



5. أي من الأدوية التالية يعمل على الموقع 3؟
(A) سم العنكبوت
(B) Cocaine
(C) Metyrosine
(D) Reserpine
(E) Tyramine

6. أي من المواقع التالية على الرسم لا يتفاعل مع الأستيل كولين؟
(A) الموقع 2
(B) الموقع 4
(C) الموقع 5
(D) الموقع 6
(E) الموقع 7

7. يفيد الـ Atropine في توسيع الحدقة وشلل المطابقة. على أي من المواقع التالية تقع تأثيرات الأروبين؟
(A) الموقع 3
(B) الموقع 4
(C) الموقع 5
(D) الموقع 6
(E) الموقع 7

8. إذا كانت الخلية المستهدفة في الشكل هي خلية عرقية منظمة للحرارة، فأي من المركبات التالية يتحرر من البنية 5؟
(A) Acetylcholine
(B) Dopamine
(C) Hemicholinium
(D) Norepinephrine
(E) Vesamicol

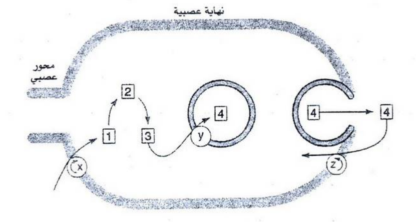
9. تشتمل المواقع "النيكوتينية" على كل مما يلي ما عدا
(A) العضلات الملساء للقصبات
(B) خلايا لب الكظر
(C) العقد نظيرة الودية

(D) العضلات الهيكلية
(E) العقد الودّية

10. تم إدخال عدة أطفال كانوا يقيمون في مخيم صيفي إلى المستشفى لإصابتهم بأعراض يعتقد أنها ناجمة عن تناول طعام يحوي سموم المطثية. ويمكن لتأثيرات سم المطثية أن تشتمل على
(A) تشنج قصبي
(B) شلل العضلة الهدبية
(C) إسهال
(D) تشنج العضلات الهيكلية
(E) فرط تهوية

11. إن الناقل العصبي الذي يتم تحريره في الحالة السوية في العقدة الجيبية لأذينيه للقلب استجابة لازدياد ضغط الدم هو
(A) أستيل كولين
(B) دوبامين
(C) ايبي نفرين
(D) غلوتامات
(E) نور ايبي نفرين

الأسئلة 12-14: افترض أن الشكل الآتي يمثل نهاية عصبية ودية بعد عقدية.



12. يمكن حصر الناقل "Y" في الشكل بواسطة
(A) سم المطثية
(B) Cocaine
(C) guanethidine
(D) Hemicholinium
(E) Reserpine

13. إن تحويل المركب الوسطي (1) إلى (2) في الشكل يمكن تثبيطه بواسطة
(A) سم المطيثة
(B) Cocaine
(C) Metyrosine
(D) Reserpine
(E) Vesamicol

14. يمكن تثبيط الناقل "Z" في الشكل بواسطة
(A) Cocaine
(B) Dopamine
(C) Hemicholinium
(D) Metyrosine
(E) Reserpine

توجيهات (السؤال 15): تتألف الأسئلة المتصالبة في هذا القسم من مجموعة من الخيارات مرقمة أبجدياً وتتبع مجموعة من العبارات المرقمة. اختر حرفاً واحداً فقط لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. يمكن اختيار الخيار المرقم أبجدياً مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره إطلاقاً.

(A) Acetylcholine (B) Amphetamine
(C) سم المطثية (D) Dotulinum toxin
(E) Epinephrine (F) Metyrosine
(G) Norepinephrine (H) Reserpine
(I) Tetrodotoxin (J) Vesamicol

15. هو دواء يمنع تخزين الأستيل كولين في الحويصلات المشبكية.

الإجابات

1. يزداد معدل إطلاق مستقبلات الضغط مع ازدياد ضغط الدم. ولذلك فإن انخفاض حساسية مستقبلات الضغط سوف يقلل من الدخل التنبيهات الواردة إلى المركز المحرك الوعائي، وهذا يفسر من قبل المركز المحرك الوعائي على أنه انخفاض مسافة زائدة في ضغط الدم. الذي بدوره يؤدي إلى ازدياد الفعالية الودية. الجواب هو (E). (إذا كانت أجابتك مخالفة، راجع مكونات عرى التلقيم الراجع الذاتية والهرمونية الخاصة بالمحافظة على الضغط الدموي؛ شكل 6–4)
2. يمكن أن يحدث توسع الحدقة عبر تقلص الألياف الشعاعية للقزحية؛ هذه الخلايا العضلية الملساء تملك مستقبلات α. أما بقية الاستجابات تتوسطها مستقبلات بيتا الأدرنرجية (جدول 6–4). والجواب هو (C).
3. نظراً لوجود منعكس مستقبلات الضغط، فإن الدواء الذي يخفض بشكل مباشر من المقاومة الوعائية المحيطية سوف يسبب ازدياداً انعكاسياً في النشاط الودي، وانخفاضاً في الفعالية نظير الودية، وازدياداً في تحرر الرنين. وكنتيجة لذلك يزداد تسرع وتقلص القلب. (بالإضافة لذلك، فإنه سيحدث احتباس للملح والماء). الجواب هو (A)
4. تسبب الفعالية الودية تقبضاً في أوعية المقاومة الكلوية وانخفاضاً في الجريان الدموي الكلوي. وهذه هي الاستجابة النموذجية في حال التمارين الشديدة أو هبوط التوتر الشرياني. الجواب هو (C).
5. إن لكل من هذه الأدوية آلية تأثير مختلفة عن الأخرى، إلا أنها جميعاً إلا واحداً منها تعمل على النهايات العصبية الودية بعد العقدية (موقع 5). أما الموقع 3 فهو نهاية عصبية كولينرجيه. الجواب هو (A).
6. يعمل الأستيل كولين على كل من المستقبلات النيكوتينيه العقدية (موقع 4) وعلى المستقبلات الموسكارينيه للخلايا المستهدفة (موقع 6) وعلى النهايات العصبية قبل العقدية (موقع 5). يتفاعل ACh أيضاً مع الأستيل كولين أستيراز (موقع 7) إلا أنه لا يؤثر على النقل الكهربائي في المحاور (موقع 2). الجواب هو (A).
7. في الرسم المبسط، فإن المستقبلات الموسكارينيه التي تم حصرها بالأتروبين تقع فقط على الخلايا المستهدفة للعضلات الملساء والنهايات العصبية بعد عقدية. كما يوجد هذا النوع من المستقبلات أيضاً في العقد، إلا أنه تلزم تراكيز أعلى من الأتروبين لحصرها. إن حصر المستقبلات الموسكارينيه قبل العقدية سوف لن يسبب توسعاً للحدقة ولا شللاً للعضلة الهدبية. الجواب هو (D).
8. إن الأعصاب التي تعصب الغدد العرقية المنظمة للحرارة (eccrine) هي أعصاب ودية كولينيه. الجواب هو (A).
9. إن لكلا نوعي العقدي والوصل العصبي العضلي مستقبلات كولينيه نيكوتينه، وكذلك الأمر في لب الكظر (شكل معدل من نسيج الخلية العصبية الودية بعد العقدية). أما العضلات الملساء القصبية فهي تحتوي على مستقبلات كولينيه موسكارينيه. الجواب هو (A).
10. يضعف سم المطثية كل أنواع النقل الكوليني، بما فيها النهايات العصبية قبل العقدية والنهايات العصبية المحركة الجسمية. وهذا يكتسب أهمية خاصة في العضلات التنفسية وذلك لأن ضعف العضلات التنفسية وشللها (وليس فرط التهوية) هي تأثيرات يمكن أن تكون مميته يتسبب بها هذا السم. ويمنع سموم المطثية إطلاق محتوى الحويصلات من الناقل وذلك من النهايات العصبية الكولينرجيه. وإن كل العلامات المذكورة. ما عدا شلل العضلة الهدبية يشير إلى ازدياد تقلص العضلات؛ ويسبب شلل العضلة الهدبية (شلل المطابقة) تشوش الرؤية القريبة. وتدوم تأثيرات هذا السم لمدة طويلة جداً ما لم تؤدي للموت (يمكن للأعراض والعلامات أن تدوم لعدة أشهر). إلا أنها ليست دائمة. والجواب هو (B).
11. إن الأستيل كولين هو الناقل الموجود في النهايات العصبية نظيرة الودية المعصبة للعقدة الجيبية (العصب المبهم). وعندما يزداد الضغط الدموي، يحاول المركز المحرك الوعائي أن يعود بالضغط إلى القيم السوية وذلك عبر إبطاء سرعة القلب. الجواب هو (A).
12. إن الحامل الحويصلي في الشكل يقوم بنقل الدوبامين والنور ابنفرين إلى الحويصلات لتخزينهما. وهذا يمكن حصره بواسطة الرزربين. الجواب هو (E).

13. إن المركب الوسطي "1" في الشكل هو التيروزين ويتم تحويله إلى DOPA ("2"). ويمكن تثبيط هذه المرحلة المحدودة السرعة لاصطناع الكاتيكولامين بواسطة مقلد للتيروزين هو ميتيروزين. الجواب هو (C).

14. إن الحامل المسؤولة عن عود الالتقاط في النهايات العصبية الودية بعد العقدية يمكن حصره بواسطة الكوكائين أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. الجواب هو (A).

15. يمنع الفيزاميكول تخزين الأستيل كولين داخل حويصلاته عبر تثبيط الجزيء الحامل الذي ينقل الأستيل كولين إلى الحويصلات ضمن الظروف السوية (شكل 6-2). الجواب هو (J).

جواب المهارة الحفظية: نفوذية الدواء

(انظر الفصل 1)

إن حجم سم المطثية كبير جداً بحيث لا يمكنه من عبور الأغشية عبر الانتشار الدسم والمائي. ولذلك فإن عليه أن يرتبط إلى مستقبلات موجودة في أغشية الخلايا المعرضة لتأثير السم ومن ثم يدخل الخلية عبر آلية الإلتقام الخلوي endocytosis. وتوجد المستقبلات الرابطة لسم المطثية على الأعصاب الكولينرجيه ولكن ليس الأدرنرجية.

7 الأدوية المفعلة للمستقبلات الكولينية والمثبطة للكولين إستيراز

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تعداد مواقع وأنواع مستقبلات الأستيل كولين في الأعضاء والأجهزة الرئيسة في الجسم (CNS، العقد الذاتية، العين، القلب، الأوعية، القصبات، الأمعاء، السبيل البولي التناسلي، العضلات الهيكلية، الغدد خارجية الإفراز)
- شرح تأثيرات الأستيل كولين على الأعضاء الرئيسة.
- الربط بين الخصائص الحركية الدوائية والخصائص الكيميائية لاستيرات الكولين Choline esters والقلويدات المشابهة للكولين Cholinomimetic alkaloids.
- تعداد الاستعمالات السريرية الرئيسة لمشابهات الكولين.
- شرح الاختلافات في التأثيرات الفارماكودينمائية (Pharmacodynamic، أي فعل الجسم على الدواء) الموجودة بين مشابهات الكولين المباشرة وغير مباشرة.
- تعداد الأعراض والعلامات الرئيسية في حالة (1) التسمم بالمبيدات الحشرية من نوع الفوسفات العضوية (2) التسمم الحاد بالنيكوتين.

تعلم التعاريف التالية

جدول 7-1: تعاريف.

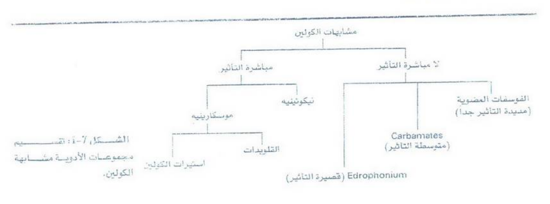
المصطلح	التعريف
استر الكولين Choline ester	دواء مشابه للكولين يتألف من الكولين (وهو كحول) المؤستر بمادة حمضية مثل أستيك أو كارباميك أسيد
النوب الكولينرجية	الحالة السريرية التي يحدث بها تفعيل زائد عن الحد للمستقبلات الكولينيه
قلويد مشابه للكولين	هو دواء ذو خصائص حمضية ضعيفة (وهو عادة ذو منشأ نباتي) تشابه تاثيراته تاثيرات الأستيل كولين
تشنج العضلة الهدبية Cyclospasm	تقلص واضح في العضلة الهدبية؛ المطابقة تكون في حدها الأقصى
دواء مشابه للكولين مباشر التأثير	دواء يرتبط بالمستقبلات الكولينيه ويفعلها؛ وتشابه تأثيراته تأثيرات الأستيل كولين
العامل المرخي المشتق من البطانة (EDRT)	موسع وعائي قوي. غالباً هو نايترك أوكسايد nitric oxide وهو يتحرر من الخلايا بطانة الأوعية
دواء مشابه للكولين غير مباشر	دواء يقوي تاثيرات الأستيل كولين الداخلي عبر تثبيط الأستيل كولين استيراز
مقلد موسكاريني	دواء مشابه للكولين ذو تأثيرات مشابهة للموسكارين بشكل أساسي
نوب الوهن العضلي Myasthenic crisis	حالة حادة تصيب مرضى الوهن العضلي (ضعف العضلات الهيكلية) تنجم عن عدم كفاية المعالجة بمشابهات الكولين
مقلد نيكوتيني	دواء مشابه للكولين ذو تأثيرات مشابهة للنيكوتين بشكل أساسي
مركب الفوسفات العضوية	استر بحمض الفوسفور مع كحول عضوي يثبط الكولين استيراز
مصير الفوسفات العضوية Organo phosphate	عملية يطرأ من خلالها تعديل كيميائي على الفوسفات العضوية بعد ارتباطها بالكولين استيراز وبالتالي يصبح ارتباطها أقوى بالأنزيم
دواء مشابه لنظير الودي	دواء تشابه تأثيراته ما يحدث لدى تفعيل الجهاز نظير الودي

المفاهيم

يتم تقسيم الأدوية المشابهة للأستيل كولين بطريقتين: على أساس طريقة تأثيرها (أي فيما لو كانت تؤثر مباشرة على مستقبل الأستيل كولين أو بطريقة غير مباشرة عبر تثبيط الكولين استيراز؛ وبالنسبة للأدوية التي تؤثر بشكل مباشر، فإنه يجرى تقسيمها على أساس طيف تاثيرها (أي فيما لو كانت تعمل على المستقبلات الكولينيه الموسكارينيه أو النيكوتينيه؛ شكل 7-1). ويمكن اعتبار الأستيل كولين هو النمط الأساسي لهذه الأدوية وهو يعمل مباشرة على كل من المستقبلات الوسكارينيه والنيكوتينيه. أما النيوستغمين neostigmine فهو النمط الأساسي لمثبطات الكولين استيراز غير مباشرة التأثير.

مقلدات الكولين المباشرة

يتألف هذا الصف من مجموعة استيرات الكولين (acetylcholine, methacholine, carbachol and bethanechol) ومجموعة ثانية من القلويدات الطبيعية (muscarine, pilocarpine, nicotine, lobeline)، ويتم في بعض الأحيان إدخال أدوية جديدة لاستخدامها في تطبيقات خاصة، وتختلف أعضاء هذا الصف في طيف تأثيرها (درجة التفعيل الموسكاريني مقارنة



الشكل 7-1: تقسيم مجموعات الأدوية مشابهة الكولين.

بالتفعيل النيكوتيني) وفي حركياتها الدوائية (جدول 7-2). وإن كلا العاملين يؤثران على استخدامها السريري.

A. التصنيف: إن مقلدات الموسكارين هي مشابهات لنظير الودي Parasympathomimetics، أي إنها تشابه أفعال تنبيه الجهاز نظير الودي. ولقد تم التعرف على خمسة مجموعات من المستقبلات الموسكارينيه (جدول 7-3)، إلا أنه لا تتوفر مقلدات اصطفائية لهذه المستقبلات يمكن استخدامها سريرياً. أما المقلدات النيكوتينيه فهي تصنف على أساس فيما إذا كان التنبيه المسيطر هو التنبيه العقدي ganglionic أو العضلي العصبي؛ إلا أن انتقائية المقلدات محدودة جداً. ومن ناحية أخرى تتوفر حاصرات انتقائية نسبياً لنوعين من المستقبلات النيكوتينيه (الفصل 8).

> **مهارة حفظية: استقلاب الدواء**
> **(الفصل 4)**
> **قيم استقلاب الأستيل كولين والميثاكولين في الجسم عبر هدرلة الرابطة الأستريه. فهل هذا التفاعل الاستقلابي هو من الطور I أوII؟** *الجواب في نهاية الفصل.*

B. آلية التأثير الجزيئية:

1. **الآلية الموسكارينيه:** لقد تم التعرف على عدة آليات جزيئية لعمل المستقبلات الموسكارينيه (جدول 7-3). إحدى هذه الآليات تشتمل على ارتباط المستقبلات الموسكارينية (خاصة M1 وM_3) المقترنة بالبروتين G مع الفوسفوليباز (C) (وهو أنزيم مرتبط بالغشاء) مما يؤدي إلى تحرير اثنين من جزيئات المرسال الثانوي هما داي أسيل غليسيرول (DAG) والإينوزيتول -1،4،5- ثلاثي فوسفات (IP_3). يعدل الـ DAG عمل البروتين كيناز C، وهو أنزيم له دور مهم في الإفراز، في حين أن IP_3 يحرض تحرر الكلسيوم من أماكن تخزينه داخل الخلية مما يؤدي إلى التقلص. وهناك آلية ثانية تعمل على اقتران المستقبلات الموسكارينيه (خاصة M_2) مع الأدينيليل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_i المثبط. الآلية الثالثة تعمل على اقتران المستقبلات

جدول 7-2: مشابهات الكولين: طيف التأثير والحرائك الدوائية.

الدواء	طيف التأثير	الحركيات الدوائية
مباشرة التأثير Acetylcholine	B	تتم هدرلته بسرعة بواسطة كولين استيراز (ChE)؛ مدة التأثير 5-30 ثانية
Bethanechol	M	مقاوم على ChE، فعال عن طريق الفم، قابلية انحلاله في الدسم ضعيفة؛ مدة التأثير 30 دقيقة إلى 2 ساعة
Carbachol	B	مثل بيثانيكول
Pilocarpine	M	ليس استراً، قابليته للانحلال في الدسم جيدة، مدة التأثير 30 دقيقة إلى 2 ساعة
Cevimeline	M	دواء فموي، قابليته للانحلال في الدسم متوسطة. مدة التأثير 5-8 ساعات
Nicotine	N	مثل البيلوكاربين، مدة التأثير 1-6 ساعات
غير مباشرة التأثير Edrophonium	B	عبارة عن كحول، وأمين رباعي، قابليته للانحلال في الدسم ضعيفة، غير فعال فموياً، مدة التأثير 5-15 دقيقة
Neostigmine	B	كاربامات، أمين رباعي منحل في الدسم، مدة التأثير من 30 دقيقة إلى 2 ساعة
Physostigmine	B	كاربامات، أمين ثلاثي، منحل في الدسم، مدة التأثير 30 دقيقة إلى 2 ساعة
Pyridostigmine, ambenonium	B	من الكاربامات الشبيهة بالنيوستغمين، إلا أن لها مدة تأثير أطول (4-8 ساعات)
Echothiophate	B	فوسفات عضوي، قابليته للانحلال في الدسم متوسطة، مدة التأثير 2-7 أيام
Parathion	B	فوسفات عضوي، قابليته للانحلال في الدسم عالية، مدة التأثير 7-30 يوم

M[1]: موسكاريني، N: نيكوتيني، B: كلاهما.

جدول 7-3: المستقبلات الكولينيه المعروفة أو المكودة وآلياتها.

نوع المستقبل	أسماء أخرى	بروتين G	الآليات ما بعد المستقبل
M_1	M_{1a}	G_q	IP_3↑ وشلال DAG
M_2	M_{2a}، M_2 القلبي	G_i	↓إنتاج CAMP
M_3	M_{2b}، M_2 الغدي	G_q	IP_3↑، شلال DAG
M_4	...	G_i	↓إنتاج CAMP
M_5[1]	...	G_q	IP_3↑ وشلال DAG
N_M	مستقبل الصفيحة الانتهاية	لا يوجد	تيار Na^+/K^+ المزيل للاستقطاب
N_N	مستقبل العقدة	لا يوجد	تيار Na^+/K^+ المزيل للاستقطاب

[1] تم تكويده Cloned إلا أنه لم يتم بعد تحديد المستقبلات الوظيفية له.

نفسها مباشرة إلى قنوات البوتاسيوم في القلب وغيرها من الأماكن؛ وإن المقلدات الموسكارينيه تسهل فتح هذه القنوات.

2. **الآلية النيكوتينيه:** لقد تم تحديد آلية العمل النيكوتينيه بشكل واضح. ويتوضع مستقبل ACh على قناة بروتينيه انتقائية للصوديوم والبوتاسيوم. وعندما يتم تفعيل المستقبل، تنفتح القناة ويحدث نزع استقطاب الخلية (كمون فعل استشاري بعد عقدي EPSP، Excitatory Posesynaptic Potential) كنتيجة مباشرة لدخول الصوديوم. توجد مستقبلات ACh على هذه الخلايا العقدية (الودية ونظير ودية) وعلى اللوحة المحركة الانتهائية العصبية العضلية. وإذا ما كان EPSP كبيراً لدرجة معينه، فإن EPSP يطلق كمون عمل ينتشر في الأغشية المحيطة.

C. **التأثيرات على النسج والأعضاء:** إن التأثيرات على النسج والأعضاء في الجسم ملخصة في الجدول 7-4. لاحظ أن التوسع الوعائي (وانخفاض ضغط الدم) ليس استجابة لتنبيه نظير الودي

جدول 7-4: تأثيرات منبهات المستقبلات الكولينيه مباشرة التأثير. ولم توضع سوى التأثيرات المباشرة؛ وإن الاستجابات الفيزيولوجية لهذه الأفعال المباشرة قد تكون هامة.

العضو	الاستجابة
الجهاز العصبي المركزي	تأثيرات منبهة مركية؛ مثلاً: النيكوتين (ارتفاع المزاج)، ال physostigmine (اختلاجات)
العين	
مصرة القزحية	التقلص (تقبض الحدقة)
العضلة الهدبية	تقلص العضلة استجابة للرؤية القريبة (المطابقة)
القلب	
العقدة الجيبية الأذينيه	انخفاض السرعة (تأثير زمني سلبي)، لكن تنبّه إلى الاستجابة الانعكاسية الهامة (انظر النص)
الأذينان	انخفاض في قوة التقلص (تأثير قلوصي سلبي)، انخفاض فترة العصيان
العقدة الأذينيه البطينيه	تناقص سرعة النقل؛ ازدياد في فترة العصيان
البطينان	انخفاض صغير في قوة التقلص
الأوعية الدموية	توسع (بواسطة EDRF)
القصبات	تقبض القصبات
السبيل المعدي المعوي	
الحركية	تزداد
المصرات	ترتخي (بواسطة الجهاز العصبي المعوي)
المثانة	
العضلة المقبضة Detrusor	تقبض
المثلث المثاني والمصرة	ترتخي
العضلات الهيكلية	تفعيل اللوحة المحركة الانتهائية العصبية العضلية؛ تقبض العضلات
الغدد	ازدياد الإفراز للغدد: العرقية المنظمة للحرارة، الدمعية، اللعابية؛ ازدياد إفراز القصبات والمعدة والغدد المعوية

(أي إنها غير ناتجة عن تفعيل عصب نظير ودي، على الرغم من أن المشابهات الكولينيه المباشرة تسبب توسعاً وعائياً). ينجم هذا الفعل عن تحرر العامل المرخي المشتق من البطانية endothelium – derived relaxing factor (EDRF؛ nitric oxide وربما مواد أخرى) في الأوعية بتوسط المستقبلات الموسكارينيه الغير معصبة الموجودة على الخلايا البطانية. لاحظ أيضاً أن انخفاض ضغط الدم يسبب حدوث منعكس مستقبلات الضغط، مما يسبب تنبيهاً ودياً معاوضاً كبيراً إلى القلب. وكنتيجة لذلك، فإن حقن كميات صغيرة إلى متوسطة من مشابهات الكولين الموسكارينيه المباشرة يسبب *تسرع القلب*، وليس *بطء القلب*. وهناك تأثير آخر يحدث بفعل الأدوية مشابهة الكولين وليس عن حالة تنبيه الأعصاب نظير الودية ويشمل التعرق من الغدد العرقية المنظمة للحرارة؛ وهذا التأثير هو تأثير *ودي كوليني* (انظر الفصل 6).

إن تأثيرات تنبيه العقد النيكوتينيه على مستوى النسج والأعضاء يعتمد على التعصيب الذاتي لهذا العضو أو ذاك. ويسيطر على الأوعية الدموية التعصيب الودي؛ ولذلك، فإن تفعيل المستقبلات النيكوتينيه ينجم عن تقبض وعائي بتوسط فعل الأعصاب الودية بعد العقدية. أما الأمعاء فيسيطر على تعصيبها الجهاز نظير الودي؛ وبالتالي فإن الأدوية النيكوتينيه تزيد من الحركية Motility والإفراز بسبب زيادة فعل الأعصاب نظيرة الودية بعد العقدية. وينجم عن تفعيل اللوحة الانتهائية النيكوتينيه العصبية العضلية بواسطة الأدوية المباشرة حدوث تحزمات Fasciculations وتشنج في العضلات المفعلة. أما التفعيل المطول فيسبب الشلل (انظر الفصل 27)، والذي يشاهد في سياق التعرض للمبيدات الحشرية من فئة الفوسفات العضوية وتلك المحتوية على النيكوتين.

D. الاستعمال السريري: يمكننا التنبؤ بالتطبيقات السريرية الرئيسية للمقلدات الموسكارينيه إذا نظرنا إلى الأعضاء والأمراض التي تستفيد من الازدياد في الفعالية الكولينيه. وهي ملخصة في الجدول 7–5. وليس للمقلدات النيكوتينيه المباشرة من تطبيقات علاجية سوى إحداثها لشلل العضلات الهيكلية (سوكسسينيل كولين: الفصل 27)؛ وتستخدم الأدوية غير المباشرة عندما نحتاج لزيادة الفعالية النيكوتينيه عند الوصل العصبي العضلي (انظر لاحقاً).

E. السمية: يمكن توقع أعراض وعلامات الجرعة المفرطة من الخصائص الدوائية العامة للأستيل كولين.

1. **السمية الموسكارينيه:** تشتمل هذه التأثيرات على تنبيه CNS (وهذا غير شائع في المقلدات المباشرة)، تقبض الحدقة، تشنج المطابقة، تقبض القصبات، ازدياد فعالية العضلات الملساء للسبيل المعدي المعوي والبولي التناسلي، ازدياد الفعالية الإفرازية (الغدد العرقية، السبيل الهوائي، السبيل المعدي المعوي)، والتوسع الوعائي. كما يحدث بطء قلب عابر يتبعه تسرع قلب انعكاسي إذا ما تم إعطاء الدواء كدفعة bolus وريدية وإلا سيحدث تسرع قلب انعكاسي.
2. **السمية النيكوتينيه:** يشيع استخدام النيكوتين على شكل علكة ولصاقات عبر الجلد من قبل المدخنين اللذين يحاولون الإقلاع عن عادة التدخين، كما أنه لا يزال يستخدم في بعض المبيدات الحشرية. وتشتمل التأثيرات السمية على تنبيه CNS (بما فيها الاختلاجات)، تنبيه العقد، وإزالة استقطاب اللوحة الانتهائية العصبية العضلية مما يؤدي لحدوث التحزمات والشلل.

الجدول 7–5: التطبيقات السريرية لبعض مشابهات الكولين.

الدواء	التطبيقات السريرية	التأثير
المقلدات المباشرة Betanechol	العلوص والاحتباس البولي العصبي بعد العمليات الجراحية	يفعل العضلات الملساء للأمعاء والمثانة
Carbachol, pilocarpine	الزرق	تفعل مصرة الحدقة والعضلات الهدبية للعين
Cevimeline	جفاف الفم في متلازمة جوغرين	يزيد الالعاب Salivation
المقلدات غير المباشرة Neostigmine	العلوص والاحتباس البولي العصبي وبعد العمليات	يضخم تأثير الأستيل كولين داخلي المنشأ
Neostigmine, pyridostigmine, edrophonium	الوهن العضلي الوخيم، إزالة الحصر العضلي العصبي	تضخم تأثير الأستيل كولين داخلي المنشأ؛ ↑ قوة العضلات الهيكلية
Physostigmine, echothiophate	الزرق	تضخم تأثيرات ACh

المثبطات غير المباشرة للأستيل كولين:

A. **التصنيف والأنواع الرئيسة:** تصنف المشابهات الكولينية غير المباشرة إلى نوعين كيميائيين رئيسيين: استرات كاربميك أسيد (كاربامات والنيوستغمين هو النوع الرئيسي لها) واستيرات الفوسفوريك أسيد (الفوسفات، الفوسفات العضوية والنمط الرئيسي لها هو الأيكوثيوفات). وهناك صف ثالث يحوي عضواً واحداً فقط: edrophonium وهو كحول (وليس إستر) ذو مدة تأثير قصيرة جداً.

B. **آلية التأثير:** إن كلاً من الكاربامات والفوسفات العضوية هما مثبطان يرتبطان مع الكولين استيراز ويتعرضان فوراً للهدرلة. ومن ثم يتم تحرير الجزء الكحولي من الجزيء. إما الجزء الحمضي (شاردة الكاربامات أو شاردة الفوسفات) فهو يتحرر بشكل أبطأ بكثير، بذلك يمنع من ارتباط وهدرلة الأستيل كولين.

1. **الكاربامات:** تتم هدرلة الكاربامات ومن ثم تتحرر ثمالة residue الكاربامات بواسطة الكولين استيراز على مدى 2–8 ساعات.
2. **الفوسفات العضوية:** إن الفوسفات العضوية هي أدوية مديدة التأثير؛ وهي تشكل معقدات فوسفاتية شديدة الثبات مع الأنزيم؛ وبعد عملية الهدرلة البدئية، يتم تحرير ثمالة حمض الفوسفور على مدى عدة أيام إلى أسابيع.

C. **التأثيرات:** عبر تثبيطها للكولين استيراز، تقوم المثبطات غير المباشرة بتضخيم فعل الأستيل كولين داخلي المنشأ؛ أي إن هذه الأدوية تسبب ازدياداً في تركيز ونصف عمر الأستيل كولين في المشابك التي يتحرر فيها ACh فيزيولوجياً. ولذلك، فإن للأدوية غير المباشرة تأثيرات موسكارينيه ونيكوتينيه وذلك يعتمد على العضو نفسه. ولا تملك مثبطات الأستيل كولين تأثيراً هاماً على المناطق غير العصبة حيث لا يتم تحرير الأستيل كولين بصورة طبيعية (مثلاً الخلايا البطانية).

D. **الاستعمال السريري:** تشتمل التطبيقات السريرية الرئيسية لمشابهات الكولين غير مباشرة على كلا من التأثيرات الموسكارينيه والنيكوتينيه. ويمكن توقع هذه التأثيرات بعد الأخذ بعين الاعتبار الأعضاء والأمراض التي ستستفيد من ازدياد الفعالية الكولينية. هذه التأثيرات ملخصة في الجدول 7–5. إن مركبات الكاربامات والتي تشتمل على النيوستغمين، فيزوستغمين، امبينونيوم، والبيريدوستغمين يشيع استخدامها في المعالجة أكثر من الفوسفات العضوية. وهناك بعض مركبات الكاربامات (مثل كاربارول) تستخدم في الزراعة وكمبيدات حشرية. وهناك ثلاثة من مركبات الفوسفات العضوية تستخدم في الطب هي ايكوثيوفيت (دواء للزرق)؛ مالا ثيون (مبيد للجرب)، ومتريفوزيت (مضاد الديدان). وهناك استخدام خاص للايدروفونيوم في تشخيص الوهن العضلي وفي التفريق بين أزمة الوهن العضلي والأزمة الكولينيه عند مرضى هذا الداء. ونظراً لأن الأزمة الكولينيه يمكن أن ينتج عنها ضعف عضلي شبيه بذلك الموجود في أزمة الوهن العضلي، فإن التمييز بين هاتين الحالتين قد يكون صعباً وإن إعطاء مشابه كوليني قصير الأمد مثل الإيدرونيوم سوف يحسن القوة العضلية في أزمة الوهن العضلي إلا أنه يجعل الأزمة الكولينيه أكثر سوءاً.

E. **السمية:** إضافة لاستخداماتها العلاجية، فإن لبعض المركبات غير المباشرة أهمية سريرية وذلك بسبب حوادث التعرض لكميات سامة من المبيدات الحشرية. وإن أكثر هذه الأدوية سمية (الباراثيون) تسبب الموت بسرعة ما لم يتم التعرف على حالة التسمم وتعالج في الحال. وإن الخيار الأول للعلاج هو الأتروبين، إلا أن هذا الدواء لا تأثير له على العلامات النيكوتينيه للتسمم. وبعد ارتباطها بالكولين استيراز مباشرةً، فإنه يمكن إزالة معظم الفوسفات العضوية المثبطة عن الأنزيم عبر استخدام مركبات "regeneratoy" مثل الـ pralidoxime (انظر الفصل 8)، وهذا قد يعاكس التأثيرات النيكوتينيه أيضاً. ولكن إذا ما سمح للارتباط بين الأنزيم والمثبط بالاستمرار فإن ظاهرة الـ aging تحدث (وهي عبارة عن تغير كيميائي) ولا يمكن عندها للأدوية الـ regeneratory أن تزيل المثبط. ولقد شرحت المعالجة بتفصيل أكبر في الفصل 8. ونظراً لسمية الفوسفات العضوية فإنها تستخدم بشكل كبير في الزراعة كمبيدات حشرية ومضادات ديدان؛ ومن الأمثلة على هذه المركبات نذكر المالاثيون والباراثيون. إن بعض هذه المركبات (مثل malathion, dichlorvos) أمن نسبياً عند الإنسان وذلك لأنه يتم استقلابها بسرعة إلى مركبات غير فعالة عند الثدييات (والطيور) ولكن ليس عند الحشرات. إن بعض هذه الأدوية هي عبارة عن طلائع أدوية prodrugs (مثلاً مالاثيون، باراثيون) ويجب أن يتم استقلابها إلى المركبات الفعالة (مالا أوكسون من المالاثيون والبارا أوكسون من الباراثيون). وإن أعراض وعلامات التسمم هي نفسها المشروحة للأدوية المباشرة، ولكن مع الاستثناءات التالية: التوسع الوعائي هو تأثير متأخر وغير شائع؛ بطء القلب أشيع من تسرع القلب؛ يشيع حدوث تنبيه CNS بتأثير الجرعات المفرطة من الفوسفات العضوية والفيزوستغمين ويشتمل على الاختلاجات، ثم التثبيط التنفسي والقلبي الوعائي. ويمكن تذكر طيف السمية بمساعدة الكلمة "DUMBELS" وهي أوائل الكلمات التالية: الإسهال diarrhea، التبول Urination، تقبض الحدقة Miosis، تقبض القصبات bronchoconstriction، التنبيه excitation (للعضلات الهيكلية وCNS)، دماع lacrimation، والعاب Salivation وتعرق Sweating.

قائمة بالأدوية

إن الأدوية التالية هي عناصر مهمة في المجموعة التي ناقشناها في هذا الفصل. ويجب عليك أن تدرس الأنواع الرئيسة للأدوية بالتفصيل؛ وإن مظاهر الأنواع الرئيسية للأدوية يجب دراستها بشكل جيد يكفي لتمييز الأنواع الرئيسة للأدوية عن غيرها والتمييز بين تلك الأنواع فيما بينها.

المجموعة	الأدوية الرئيسة	أهم الأدوية الأخرى
الأدوية المباشرة المقلدات الموسكارينيه	Acetylcholine	Muscarine, carbachol, bethanechol, pilocarpine
المقلدات النيكوتينيه	Acetylcholine	Nicotine, carbachol, succinylcholine
الأدوية غير المباشرة الكحول	Edrophonium	
كاربامات	Neostigmine	Puridostigmine, physostigmine, carbaryl
الفوسفات العضوية	Echothiophate	Parathion, DFP, malathion, dichlorvos

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. يحتاج مريض إلى تنبيه كوليني بسيط بعد الجراحة. إن Bethanechol وPhysostigmine بالجرعات الصغيرة تأثيرات مختلفة بشكل كبير على كل مما يأتي:
   (A) إفراز المعدة
   (B) الوصل العصبي العضلي (العضلات الهيكلية)
   (C) الغدد اللعابية
   (D) الغدد العرقية
   (E) مقوية الحالب

2. أي مما يلي هي من مميزات الـ parathron؟
   (A) يتم تثبيطه عبر تحويله إلى Paraoxon
   (B) أقل سمية للإنسان من الـ malathion
   (C) وجوده في البيئة يدوم أطول من DDT
   (D) امتصاصه ضعيف عبر الجلد والرئتين
   (E) إذا ما عولجت سميته باكراً، فإنها يمكن أن تعاكس جزئياً بواسطة pralidoxime.

3. تعاني السيدة براون من الوهن العضلي الوخيم منذ عدة سنوات. ولقد جاءت إلى قسم الإسعاف مشتكية من الحدوث السريع للضعف في يديها، شفع (رؤية مزدوجة diplopia)، وصعوبة في البلع. وهي الآن قد تكون تعاني من تغير في استجابتها لعلاج الوهن، أي أزمة كولينية أو أزمة الوهن. وإن أفضل دواء للتمييز بين أزمة الوهن (عدم كفاية علاج) والأزمة الكولينيه (معالجة زائدة عن الحد) هو
   (A) Atropine
   (B) Echothiophate
   (C) Edrophonium
   (D) Physostigmine
   (E) Pralidoxime

4. تعرض طيار لرش المبيدات إلى تراكيز عالية من مبيد حشري من فئة الفوسفات العضوية. فإذا لم تتم علاج الحالة، فإن سبب الموت من هذه الحالة هو
   (A) لا نظيمات قلبية
   (B) قصور قلب احتقاني
   (C) نزف معدي معوي
   (D) فرط توتر شرياني
   (E) قصور تنفسي

5. تم للتو تشخيص الوهن العضلي الوخيم عند السيد غرين. وأنت تفكر الآن في علاجات مختلفة لهذا الداء. يمكن للبيريدوستغمين والنيوستغمين أن يسببا أي مما سيأتي؟
   (A) توسع القصبات
   (B) شلل العضلة الهدبية

(C) إسهال

(D) تثبيط غير عكوس للأستيل كولين استراز

(E) انخفاض إفراز المعدة الحامضي

6. إن كلاً من التنبيه نظير الودي والتسريب البطيء لـ Bethanechol سوف يزيد

(A) سرعة القلب (B) توتر المثانة

(C) كلاً من (A) و(B) صحيح (D) كلاً من (A) و(B) غير صحيح

7. يسبب الـ echothiphate في العين البشرية

(A) ارتخاء العضلة الهدبية

(B) انخفاض نسبة حدوث الساد

(C) ازدياد الضغط داخل العين

(D) توسع الحدقة

(E) معالجة شلل العضلة الهدبية

8. أي مما سيأتي صحيح من سياق المقارنة ما بين Bethanechol وPilocarpine؟

(A) كلاهما يهدرل بواسطة أستيل كولين استيراز

(B) كلاهما يثبطان مستقبلات النيكوتين

(C) يمكن لكليهما إن ينقصا من التعرق

(D) يمكن لكليهما أن يزيدا من الحركة المعدية المعوية

(E) لا يسبب أي منهما تسرعاً للقلب

9. إن تأثيرات مقلدات المستقبلات الكولينيه واستخداماتها السريرية تشتمل على أي مما سيأتي؟

(A) توسع القصبات (الربو)

(B) شلل العضلة الهدبية، تحسن نزح الخلط المائي (الزرق)

(C) انخفاض الحركية المعدية المعوية وما ينجم عنه من الارتخاء المعدي المعوي بعد الجراحة (الجراحة البطنية)

(D) انخفاض النقل العصبي العضلي وتأخير الصحو بعد الحصر العضلي العصبي (التخدير الجراحي)

(E) إن كلاً من (A) و(C) صحيحان

10. إن الدواء المباشر المشابه للكولين والمنحل في الدسم والذي غالباً ما يستخدم في علاج الزرق هو

(A) Acetylcholine

(B) Bethanechol

(C) Physostigmine

(D) Pilocarpine

(E) Neostigmine

11. أي مما سيأتي هو دواء غير مباشر مشابه الكولين من فئة الكاريامات والذي يتمتع بقابلية ضعيفة للانحلال في الدهون وفترة تأثيره حوالي 2-4 ساعات؟

(A) Acetylcholine (B) Bethanechol

(C) Physostigmine (D) Pilocarpine

(E) Neostigmine

12. أي مما سيأتي هو طليعة دواء Prodrug ذو سمية أقل بشكل كبير عند الثدييات منها عند الحشرات؟

(A) Malathion

(B) Nicotine

(C) Parathion

(D) Physostigmine

(E) Pilocarpine

13. أي مما سيأتي هو مشابه كوليني مباشر يستخدم من أجل تأثيراته المحسنة للمزاج وكمبيد حشري؟

(A) Bethanechol

(B) Neostigmine

(C) Nicotine

(D) Physostigmine

(E) Pilocarpine

توجيهات (السؤال 14): تتألف الأسئلة المتصالبة في هذا القسم من مجموعة من الخيارات مرقمة أبجدياً وتتبع مجموعة من العبارات المرقمة. اختر حرفاً واحداً فقط لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. يمكن اختيار الخيار المرقم أبجدياً مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره إطلاقاً.

(A) Bethanechol (B) Mulathion

(C) Muscarine
(D) Neostigmine
(E) Nicotine
(F) Parathion
(G) Physostigmine
(H) Pilocarpine

14. دواء مشابه كولينجي مباشر مشتق من الأستيل كولين يتميز بتأثير موسكاريني بصورة رئيسة.

توجيهات (الأسئلة 15-17): إن هذه القصة المرضية متبوعة بأسئلة. اكتب إجابات مختصرة للأسئلة (من جملتين إلى خمسة جمل) ومن ثم قارنها مع الإجابات الموجودة في نهاية قسم الإجابات.

وجد رجل عمره 53 سنة فاقداً للوعي في المستنبت الزجاجي من قبل زوجته قرب البيت. ولقد كان هذا الرجل يشتكي طوال الأسبوع الفائت من انزعاج بطني مع زيادة في مرات التغوط. تاريخه المرضي يشتمل فقط على فرط توتر شرياني خفيف معالج بحمية على الملح (5 سنوات تقريباً) وداء سكري من النمط 2 معالج بالحمية (10 سنوات تقريباً). لا يوجد لديه أي سوابق لأمراض عقلية أو لاستعمال الكحول أو التبغ، وهو لا يأخذ أي أدوية. وإن آخر مرة سافر بها خارج البلد كانت منذ 5 سنوات إلى المكسيك. وهو يدير مع زوجته محلاً صغيراً للأزهار ومزارع منزلي متحمس لعمله.

لدى وصوله لقسم الإسعاف كان المريض غير واعٍ، غزير الإلعاب، ويتنفس بشكل سطحي. وكان جلده دافئاً ورطباً. ضغطه الدموي 90/140 ملم ز، النبض 127 د ومنتظم، عدد مرات التنفس 30/د، والحرارة طبيعية. ولا يوجد ما يدل على أي أذية رضية. كلا الحدقتين متقبضتين وغير مستجيبتين للضياء. إصغاء الصدر يبدي وجود وزيز معتدل والكثير من الخراخر الخشنة rhonchi. القلب كان طبيعياً. أما فحص البطن فلم يبد سوى أصوات معوية مفرطة النشاط. فحص الأطراف يبدي وجود تحزمات عضلية، تحت الجلد وتكنها اختفت خلال تكملة الفحص إلا أن التوتر العضلي أصبح أقل والتنفس أصبح سطحياً أكثر خلال هذه الفترة. أما الفحص العصبي فيبدي وجود سبات دون أي استجابة للتنبيهات المؤلمة أو علامات توضع أو منعكسات غير طبيعية.

15. ما هي الأسباب السمية المحتملة لأعراض وعلامات المريض؟
16. ما هي الخطوات غير الدوائية الواجب إجراؤها؟
17. أي الأدوية يجب التفكير بها لعلاج المريض؟ ما هي مخاطر وفوائد استخدامها؟

الإجابات

1. نظراً لأن الفيزوستغمين يعمل على أنزيم الكولين استيراز (والذي يتواجد في كل المشابك الكولينية) فإن هذا الدواء يزيد من تأثيرات الأستيل كولين عند الوصل النيكوتيني والموسكاريني على حد سواء. إلا أن البيتانيكول من ناحية أخرى هو دواء مباشر اصطفائي للمستقبلات الموسكارينية وليس له أي تأثير على الوصل النيكوتيني مثل اللوحة المحركة الانتهائية للعضلات الهيكلية. والجواب هو (B).
2. إن مركبات الفوسفات العضوية التي تنتهي باللاحقة "ثيون" (thion-)، (أي تلك التي تحتوي على الرابطة P=S) يتم تفعيلها وليس تثبيطها عبر التحول إلى المشتقات المنهية باللاحقة "أوكسون" (Oxon-)، (P=O). وهي أقل ثباتية من المبيدات الحشرية الهاليدوكربونية الهالوجينية من فئة DDT؛ ولذلك، فإنها تدوم لفترات أقل في البيئة. إن الباراثيون أكثر سمية من المالاثيون. وهو مركب شديد الانحلال في الدسم ويمتص بسرعة عبر الرئتين والجلد. والجواب هو (E).
3. على اعتبار أن الأدوية قصيرة التأثير مرغوبة أكثر للاستخدامات التشخيصية، فإننا سنختار الأقصر عمراً بين مثبطات الكولين استيراز وهو الأيدروفونيوم. والجواب هو (C).
4. إن القصور التنفسي الناجم عن الشلل العصبي العضلي أو تثبيط CNS هو أهم سبب للموت الحاد في حالة التسمم بمثبطات الكولين استيراز. الجواب هو (E).
5. عادة ما يترافق تثبيط الكولين استيراز مع ازدياد نشاط الأمعاء (أما انخفاض النشاط فلا يحدث مطلقاً). (ولحسن الحظ فإن العديد من المرضى يتحملون هذا التأثير). الجواب هو (C).
6. الجواب (A) غير صحيح لأن العصب المبهم يبطئ القلب. الجواب هو (B).

7. تترافق مثبطات الكولين استيراز مديدة التأثير مع ازدياد في حالات الساد عند المرضى اللذين يتناولون مثل هذه الأدوية لمدة طويلة من أجل علاج الزرق. الجواب هو (E).

8. إن كلاً من البيتانيكول والبيلوكاربين قد يزيد من حركة السبيل المعدي المعوي. الجواب هو (D).

9. إن المشابهات الكولينيه تسبب تشنج الجسم الهدبي CY clospasm فهو عكس شلل المطابقة (شلل الجسم الهدبي Cycloplegia). وفي الزرق مفتوح الزاوية فإن ذلك يؤدي إلى ازدياد خروج الخلط المائي وانخفاض الضغط داخل العين. الجواب هو (B).

10. إن البيلوكاربين هو الدواء المشابه للكولين المباشر الوحيد في القائمة الذي يتمتع بقابلية الانحلال في الدسم وكثير الاستخدام في علاج الزرق. كما أن الـ physostigmine منحل بالدسم أيضاً ويستخدم في الزرق إلا أنه دواء غير مباشر. الجواب (D).

11. إن النيوستغمين هو النمط الرئيسي للمشابهات الكولينيه غير المباشرة؛ وهو مادة رباعية (مشحونة) ذات قابلية ضعيفة للانحلال في الدسم؛ وإن مدة تأثيره حوالي 2–4 ساعات. الجواب هو (E).

12. إن الملاثيون والباراثيون هما مبيدان حشريان على شكل طليعتي دواء، إلا أن سمية الملاثيون أقل تشكل بكثير من الباراثيون عند الثدييات. الجواب هو (A).

13. إن النيكوتين هو قلويد مشابه للكولين مباشر التأثير يتمتع بالخواص التي ذكرت في السؤال. والجواب هو (C).

14. إن البيتانيكول هو استر حمضي الكارباميك لمركب β - methylcholine. وألفته للمستقبلات الموسكاريتيه أكبر بكثير من ألفته للمستقبلات النيكوتينيه. الجواب هو (A).

15. إن السموم الكيميائية الأكثر احتمالاً في حالة المزارع هي المبيدات الحشرية. وإن أشيع مكونات للمبيدات الحشرية المتوفرة حالياً والتي تسبب تسمماً حاداً هي مثبطات الكولين استيراز والنيكوتين ذو بدء بطيء. إن علامات فرط التنبيه الموسكازيني عند هذا المريض (الانزعاج البطني والإسهال) قد تطورت على مدى أسبوع مما يشير إلى أن دواءً مديد التأثير كان يتراكم تدريجياً حتى وصل إلى مستوىً سمّي. إن تضيق الحدقة والتعرق هما علامتان شائعتان لتثبيط الكولين استيراز. ونادراً ما يكون للتسمم بالنيكوتين وهو عادة يشتمل على تفعيل ودي ونظير ودي أيضاً. ويمكن تأكيد التشخيص عبر قياس مستوى الكولين استيراز في دم المريض وعن طريق العثور على مبيد حشري يحوي على مركبات الكاربامات أو الفوسفات العضوية ضمن محتويات حديقة المريض.

16. يجب التحرك فوراً للمحافظة على العلامات الحيوية للمريض وللتأكد من أن التعرض للمادة السامة قد توقف. ونظراً لأن المريض غير واع، فإن تحريض الإقياء هو مضاد استطباب كما أن غسيل المعدة يجب ألا يجرى ما لم يوضع أنبوب رغامي ذو بالون، ونظراً لأن أعراض المريض حصلت خلال فترة أسبوع، فإنه من غير المرجع أن تكون لمحتويات المعدة أي علاقة ذات أهمية بحالة التسمم لديه الآن. وعلى اعتبار أنه يمكن للفوسفات العضوية أن تمتص عبر الجلد، فإنه يجب إزالة الثياب وتنظيف الجلد (مع الانتباه لعدم تلوث الطاقم الطبي المعالج). وبعد وضع أنبوب رغامي فإنه يمكن استخدام الدعم التنفسي الميكانيكي (المنفسة) كلما دعت الحاجة للمحافظة على غازات الدم طبيعية، كما يمكن إجراء غسيل معدة في حال وجود أي شكل إن المريض كان قد ابتلع المادة السامة. ويجب تأمين خط وريدي لإعطاء الأدوية والسوائل للمحافظة على إماهة جيدة للمريض.

17. تشتمل الأدوية التي يجب التفكير بها عند هذا المريض على الأتروبين من أجل السيطرة على التأثيرات الموسكارينيه؛ براليدوكسيم من أجل تجديد الكولين استيراز، وخاصة عند الوصل العصبي العضلي؛ والمنبهات القلبية الوعائية فقط في حال دعت الحاجة للمحافظة على تروية دموية طبيعية للنسج. وإن الأتروبين هو الدواء الأكثر أهمية ويجب أن يستخدم حالما يتم وضع التشخيص. ويمكن للبراليدوكسيم أن يكون ذو فائدة عظيمة إلا أنه ليس فعالاً دائماً، وقد تكون التهوية الميكانيكية ضرورية حتى ولو كان الدواء فعالاً جزئياً. (أما المنبهات القلبية الوعائية فنادراً ما تدعو الحاجة لاستخدامها).

جواب المهارة الحفظية: استقلاب الدواء

(انظر الفصل 4)

تتم هدرلة الأستيل كولين الاسترية: أستيل كولين وميثاكولين بواسطة الكولين استيراز. وإن تفاعلات استقلاب الدواء بطريق الهدرلة تعتبر من تفاعلات الطور I.

8 حاصرات المستقبل الكوليني ومجددات الكولين أستيراز

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح تأثيرات الأتروبين على الأجهزة الرئيسة في الجسم (CNS، العين، القلب، الأوعية، القصبات، الأمعاء، السبيل البولي التاسلي، الغدد خارجية الإفراز، العضلات الهيكلية).
- معرفة أعراض وعلامات وعلاج التسمم بالأتروبين.
- معرفة الاستطبابات السريرية ومضادات الاستطباب لاستخدام الحاصرات الموسكارينيه.
- شرح تأثيرات الحاصرات العقدية النيكوتينية.
- تدوين دواء مضاد للموسكارين يستعمل في كل من الحالات التالية: إحداث توسع في الحدقة وشلل الجسم الهدبي، علاج داء باركنسون والقرحة الهضمية والربو.

احفظ التعاريف التالية

الجدول 8-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
مضاد كولين	دواء يحصر المستقبلات الموسكارينيه أو النيكوتينيه
حمى الأتروبين	فرط حرارة الجسم ناجمة عن الأدوية المضادة للموسكارين؛ وهي تنجم بصورة رئيسية عن تثبط عملية التعرق
تبيغ الأتروبين Atropine flush	توسع شديد في أوعية جلد الذراعين والجذع العلوي والرأس ناجم عن الأدوية المضادة للموسكارين، أما الآلية فغير معروفة.
مجدد الكولين استيراز	حاصر كيميائي يرتبط مع الفوسفور الموجود في مركبات الفوسفات العضوية ويزيح الأستيل كولين استيراز عن مكانه
شلل الجسم الهدبي Cycloplegia	شلل المطابقة
الحصار النازع للاستقطاب	شلل رخو للعضلات الهيكلية ينجم عن نزع الاستقطاب المستمر للوحة المحركة الانتهائية العصبية العضلية
تعمير الفوسفات العضوية Organoplosplate aging	تغير كيميائي يصيب جزئي مركب الفوسفات العضوية يحدث بعد 15 دقيقة إلى عدة ساعات من ارتباط الفوسفات العضوية إلى الكولين استيراز، وإن ظاهرة التعمير تجعل معقد أنزيم - مثبط أقل استجابة لمفعول التجديد الذي يمارسه البراليدوكسيم
حالّ لنظير الودي	دواء يحصر المستقبلات الموسكارينيه للنسج الذاتية المستهدفة ويقلل من تأثيرات تنبيه الأعصاب نظيرة الودية.
الاصطفائية الحركية الدوائية pharmacokinetic selectivity	انتقائية فعل الدواء المتأتية بعد الحقن الموضعي له أو توزعه بشكل خاص، وليس بواسطة اصطفائية المستقبل

المفاهيم

تصنف حاصرات المستقبلات الكولينيه إلى صفوف اعتماداً على طيف تأثيرها (أي فيما إذا كانت تحصر المستقبلات الموسكارينيه أو النيكوتينيه؛ شكل 8-1). إن هذه الأدوية هي عبارة عن حاصرات دوائية. وهناك صف خاص وهو مجددات الكولين استيراز، أدويتها ليست حاصرات للمستقبل بل حاصرات كيميائية لمثبطات الكولين استيراز من فئة الفوسفات العضوية.

الأدوية المضادة للكولين

مضادات النيكوتين — مضادات الموسكارين

مجددات كولين استيراز — مجددات الحاصرات العصبية العضلية — الحاصرات العقدية — غير اصطفائية — اصطفائية لمستقبلات M1

الشكل 8-1: مجموعات الأدوية المضادة للكولين ومجدداتها في هذا الفصل. (لا تعتبر مجددات الكولين استيراز جزءاً من مجموعة الأدوية المضادة للكولين.

الحاصرات الموسكارينيه

A. التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:

1. **تصنيف الحاصرات الموسكارينيه:** يمكن تصنيف الحاصرات الموسكارينيه تبعاً لاصطفائيتها لمستقبلات M_1 أو نقص لاصطفائيتها. وعلى الرغم أن تقسيم المستقبلات الموسكارينيه إلى مجموعات موثق جيداً (الفصلين 6 و7)، إلا أن قليلاً فقط من الحاصرات الاصطفائية للمستقبلات قد وصلت إلى التجارب السريرية في USA (مثلاً pirenzepine, telenzepine). وإن كل الأدوية المستخدمة في الممارسة العامة في USA هي غير اصطفائية. ويمكن تقسيم هذه الحاصرات أكثر اعتماداً على العضو المستهدف بشكل رئيسي (CNS، العين، القصبات، السبيل المعدي المعوي أو البولي التناسلي). وإن الأدوية المستخدمة للتأثير على CNS أو العين يجب أن يكون قابلاً للانحلال في الدسم إلى درجة تكفيها لعبور الحواجز الدسمة. وإن العامل الأهم في تحديد هذه الخاصية هو وجود أو غياب مجموعة أمين مشحونة دائماً (رباعية) في هذا الدواء، وهذا يعود إلى أن الجزيئات المشحونة هي أكثر قطبية وبالتالي ذات إمكانية أقل لاختراق الحواجز الدسمة مثل الحاجز الدماغي الدموي أو قرنية العين.

2. **الحرائك الفارماكولوجية:** إن الأتروبين هو النوع الأساسي للحاصرات الموكسارينيه غير الاصطفائية. يوجد هذا القلويد في نبتة *Atropa belladonna* والعديد من النباتات الأخرى، ونظراً لأن الأتروبين أمين amine ثلاثي، فإنه قابل نسبياً للانحلال في الدسم ويعبر بسهولة الحواجز الغشائية. ويتوزع الدواء بشكل جيد في CNS والأعضاء الأخرى ويتم التخلص منه بشكل جزئي عبر استقلابه في الكبد وجزئياً عبر إطراحه عن طريق الكلية. ويبلغ نصف عمر التخلص من الدواء حوالي 2 ساعة، وفترة تأثيره بعد إعطائه بالجرعات العادية هي 4–8 ساعات ما عدا في العين، حيث يدوم تأثيره إلى 72 ساعة أو أكثر.

> **مهارة حفظية: تشرد الدواء**
> **(انظر الفصل 1)**
>
> إن Pk_a للأتروبين هي 9.7. ما هو نسبة الجزء القابل للانحلال في الدسم من الدواء عندما يكون في بول تبلغ قيمة pH له 7.7؟ *الجواب في آخر الفصل.*

3. **الحرائك الفارماكولوجية للحاصرات الموسكارينيه الأخرى:** في طب العيون، فإن الفعالية الموضعية (القدرة على الدخول إلى العين بعد إعطاء الدواء في الملتحمة) ومدة التأثير هما عاملان هامان في تحديد مدى فائدة العديد من الأدوية المضادة للموسكارين (انظر الاستعمالات السريرية). كما أن القدرة على عبور الحواجز الدسمة هامة أيضاً للأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون. وعلى النقيض من ذلك، فإن الأدوية المستخدمة طلباً لفعاليتها المضادة للإفراز أو المضادة للتشنج في الأمعاء والقصبات غالباً ما يتم اختيارها لأن تأثيراتها على CNS تكون في حدها الأدنى، ويمكن أن تضم هذه الأدوية مجموعات أمين رباعية وذلك للحد من اختراقها للحاجز الدماغي الدموي.

B. آلية التأثير: تعمل الحاصرات الموسكارينيه كحاصرات دوائية تنافسه (أي يمكن التغلب عليها)؛ ويمكن التغلب على تأثيراتها الحاصرة عبر زيادة تراكيز المقلدات الموسكارينيه.

C. التأثيرات: إن التأثيرات المحيطية للحاصرات الموسكارينيه هي في الغالب تأثيرات مشتقة من حصر المستقبلات الكولينيه (جدول 8–2). وهذه التأثيرات تشتمل على التأثيرات العينية، المعدية المعوية، البولية التناسلية والإفرازية. أما التأثيرات على CNS فلا يمكن التنبؤ بها بمثل موثوقية بقية التأثيرات. وإن التأثيرات على CNS المشاهدة بالتراكيز العلاجية تشتمل على التركين، انخفاض دوار الحركة Motion sickness، وإنقاص بعض علامات داء باركنسون. أما التأثيرات القلبية الوعائية بالجرعات العلاجية فتشتمل بداية على تباطؤ

جدول 8-2: تأثيرات الأدوية الحاصرة الموسكارينيه.

العضو	التأثير	الآلية
الجملة العصبية المركزية	التركين، تأثير مضاد لدوار الحركة، تأثير مضاد لداء باركنسون، نساوه amnesia، هذيان delirium	حصر المستقبلات الموسكارينيه، وتحت أنواع أخرى غير معروفة
العين	شلل العضلة الهدبية، توسع الحدقة	حصر مستقبلات M_3
القصبات	توسع القصبات، خاصة إذا ما كانت متشنجة	حصر مستقبلات M_3
السبيل المعدي المعوي	ارتخاء، تباطؤ الحركات الحوية	حصر مستقبلات M_1، M_3
السبيل البولي التناسلي	ارتخاء جدار المثانة، احتباس بولي	حصر مستقبلات M_3
القلب	بطء قلب في البداية، خاصة بالجرعات المنخفضة؛ ثم تسرع قلب	تسرع القلب بسبب حصر مستقبلات M_2 في القلب
الأوعية الدموية	حصر توسع الأوعية بتوسط بالمستقبلات الموسكارينيه؛ وهو لا يتظاهر ما لم يوجد دواء موسكاريني الفعل	حصر مستقبلات M_3 في بطانة الأوعية الدموية
الغدد	انخفاض واضح في الإلعاب، انخفاض متوسط في الدماع والتعرق، انخفاض أقل في إفراز المعدة	حصر مستقبلات M_1 وM_3
العضلات الهيكلية	لا يوجد	

في سرعة القلب بسبب التأثيرات المبهمية المركزية أو (وهو الأرجح) قبل مشبكية متبوعةً بتسرع في القلب وانخفاض في زمن النقل الأذيني البطيني ناجم عن الأحصار المبهمي المحيطي.

D. **الاستعمالات السريرية:** إن للحاصرات الموسكارينيه العديد من التطبيقات العلاجية المفيدة في الجهاز العصبي المركزي، العين، القصبات، الأمعاء، والمثانة. وإن هذه الاستعمالات ملخصة في الجدول 8-3.

1. **CNS:** إن السكوبولامين Scopolamine هو المعالجة التقليدية لدوار الحركة Motion sickness؛ وهذا الدواء هو أحد أكثر الأدوية المتوفرة فعالية لهذه الحالة. ويتوفر هذا الدواء على شكل لصاقه جلدية. وإن البنزوتروبين، البايبيريدين، والتريهيكسيفينيديل هي الأدوية المضادة للموسكارين المستخدمة لعلاج داء باركنسون، على الرغم من أنها ليست بفعالية الليفودوبا (انظر الفصل 28)، وإن هذه الأدوية يمكن أن تستعمل كأدوية مساعدة إضافية أو عندما يصبح المريض غير مستجيب لليفودوبا. ويستخدم البنزتروبين أحياناً بشكل جهازي لعلاج عسرة المقوية dystonia الناجمة عن الأدوية المضادة للذهان.
2. **العين:** تستخدم مضادات الموسكارين لتوسيع الحدقة ولشلل المطابقة. وهذه الأدوية تشتمل على (مرتباً تنازلياً حسب مدة التأثير): الأتروبين (>72 ساعة)، homatropine (24 ساعة)، cyclopentolate (2-12 ساعة)، tropicamide (0.5-4 ساعات). وإن جميع هذه الأدوية تمتص جيداً من جيب الملتحمة إلى العين.

جدول 8-3: بعض التطبيقات السريرية للأدوية المضادة للموسكارين.

الجهاز	الأدوية[1]	التطبيق
الجملة العصبية المركزية	Benztropine, trihexyphenidyl, biperiden	علاج مظاهر داء باركنسون
	Scopolamine	الوقاية من أو إنقاص دوار الحركة
العين	Atropine, homatropine, cyclopentolate, tropicamide	لإحداث توسع في الحدقة وشلل الجسم الهدبي
القصبات	Ipratropium	لإحداث توسع قصبات في الربو وCOPD[2]
السبيل المعدي المعوي	Glycopyrrolate, dicyclomine, methscopolamine	لإنقاص فرط الحركية العابرة
السبيل البولي التناسلي	Oxybutynin, glycopyrrolate, dicyclomine, tolterodine	علاج التهاب المثانة العابر، تشنج المثانة ما بعد الجراحة، أو سلس البول

[1] إن بعضاً من الأدوية العديدة قد تم إدراجها فقط.

COPD: الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

3. **القصبات:** لقد استخدم الأتروبين بالطريق الجهازي طويلاً من أجل إنقاص مفرزات الطرق الهوائية أثناء الجراحة. أما الـ Ipratropium فهو مضاد موسكاريني رباعي يستخدم انشاقياً لإنقاص التقبض القصبي عند مرضى الربو وCOPD. وعلى الرغم أن الايبراتروبيوم ليس بفعالية مقلدات بيتا إلا أنه أقل إحداثاً للا نظميات القلبية عند المرضى الحساسين. وإن لهذا الدواء القليل جداً من التأثيرات المضادة للموسكارين خارج الرئتين وذلك لسوء امتصاصه ولسرعة استقلابه.
4. **الأمعاء:** لقد استخدم الأتروبين وmethscopolamine وpropantheline في داء القرحة الهضمية وذلك لإنقاص إفراز الحمض، إلا أن هذه الأدوية ليست بفعالية حاصرات H2- مثل Cimetidine كما أن تأثيراتها الجانبية أكثر حدوثاً وأكثر شدةً. إن الـ pirenzepine هو حاصر موسكاريني انتقائي لمستقبلات M1 الذي قد يكون ذو فائدة أكبر في معالجة القرحة الهضمية. كما يمكن استخدام الحاصرات الموسكارينيه أيضاً لإنقاص المغص وفرط الحركية المرافقة للإسهال العابر. إلا أن الأفيونات Opioids مثل diphenoxylate (فصل 31) هي أكثر فعالية.
5. **المثانة:** يمكن استخدام Glycopyrrolte, oxybutynin, methscopolamine, tolterodine، أو الأدوية المشابهة لإنقاص الإلحاح البولي في حالة التهاب المثانة الخفيف ولإنقاص تشنج المثانة بعد الجراحة البولية. كما يستخدم Tolterodine لعلاج السلس الجهدي. وإن الغليكوبيرولات والميتسكوبولامين هي جزيئات رباعية يمكن أن تكون تأثيراتها على CNS أقل.

E. **السمية:** هناك عبارة تقليدية تستخدم لتذكر علامات التسمم بالأتروبين هي "جاف كالعظمة، احمر كالشوندر، مجنون كالأرنب البري". إن هذا الوصف يعكس كلاً من التأثير المضادة للموسكارين المتوقعة وبعض التأثيرات غير متوقعة.

1. **التأثيرات السمية المتوقعة:** تؤدي التأثيرات المضادة للموسكارين إلى العديد من التأثيرات الهامة والتي قد تنطوي أيضاً على بعض الخطورة. وإن حصر التعرق بواسطة الغدد العرقية المنظمة للحرارة قد يسبب فرطاً في حرارة الجسم أو "حمى الأتروبين". وهذا هو خطر تأثير مضادات الموسكارين وهو قد يكون مميتاً عند الرضع. ويوصف التسمم بالأتروبين على أنه الشعور بالجفاف كما العظمة وذلك بسبب تناقص أو توقف التعرق، والإلعاب، والدماع. أما عند المسنين، فهناك تأثيرات سمية إضافية تشمل العين (يمكن حدوث زرق حاد مغلق الزاوية) والمثانة (احتباس البول، خاصة عند الرجال المصابين بفرط تنسج البروستات). أما الإمساك وتشوش الرؤية فهما تأثيران جانبيان شائعان في كل الفئات العمرية.
2. **التأثيرات السمية الأخرى:**
   a. **التأثيرات على CNS:** تشتمل التأثيرات السمية على CNS: التركين، النساوة، والهذيان أو الإهلاسات (مجنون كالأرنب البحري)؛ كما يمكن حدوث الاختلاجات. وربما تساهم في هذه التأثيرات المستقبلات الموسكارينيه المركزية.
   b. **التأثيرات القلبية الوعائية:** يمكن أن يحدث حصار للنقل داخل بطيني بالجرعات السمية؛ وإن هذا التأثير ربما لا يتم بواسطة عبر حصر المستقبلات الموسكارينيه كما يصعب علاجه. وضمن هذا المجال من الجرعة أيضاً يحدث توسع الأوعية الجلدية للذراعين، الرأس، العنق، الرأس والجذع؛ وإن التبيغ الأتروبيني الناجم عن ذلك (احمر كالشوندر) قد يكون مشخصاً للجرعة المفرطة لهذه الأدوية.

F. **مضادات الاستطباب:** يجب استخدام الأدوية المضادة للموسكارين بحذر عند الرضع وذلك تفادياً لخطر فرط الحرارة. كما أن استخدامها مضاد استطباب نسبي عند مرضى الزرق وخاصة ذو النمط مغلق الزاوية، وعند مرضى فرط تنسج البروستات.

الحاصرات النيكوتينيه

A. **التصنيف:** تقسم حاصرات المستقبلات النيكوتينيه إلى حاصرات عقدية وحاصرات عصبية عضلية.
B. **الأدوية الحاصرة للعقد:** إن حاصرات المستقبلات النيكوتينيه العقدية تعمل كحاصرات دوائية تنافسية، على الرغم من وجود ما يدل على إنها يمكن أيضاً أن تحصر مسام الأقنية النيكوتينية. ولقد كانت هذه الأدوية من أول الأدوية الناجعة في علاج فرط التوتر الشرياني. ولقد استخدمت بكثرة لهذا الفرض كل من الأدوية التالية: هيكساميثونيوم (C6، وهو نمط رئيسي)، ميكاميلامين، وعدة حاصرات عقدية أخرى. ولكن للأسف، فإن التأثيرات الجانبية لحصر العقد في داء فرط التوتر الشرياني شديدة جداً (لأن كلا الجهازين الودي ونظير الودي يتم حصرهما) بحيث أن المرضى كانوا غير قادرين على تحمل هذه الأدوية لمدة طويلة (جدول 8-4). وكان التريميتافان آخر حاصر عقدي أدخل للإستخدام في الممارسة السريرية، إلا أنه لم يعد يستخدم أيضاً. وهو دواء سيء الانحلال في الدسم، وغير فعال إذا ما أخذ عن طريق الفم، وله نصف عمر قصير. ولقد استخدم وريدياً لعلاج فرط التوتر الشرياني الشديد المتسارع (فرط التوتر الشرياني الخبيث) ولإحداث هبوط في الضغط الشرياني تحت السيطرة.

جدول 8-4: تأثيرات الأدوية الحاصرة للعقد.

العضو	التأثيرات
الجملة العصبية المركزية	يمكن أن تشتمل التأثيرات المضادة للنيكوتين على إنقاص التوق Craving للنيكوتين والتخفيف من متلازمة Tourette's (ميكاميلامين فقط)
العين	توسع الحدقة وشلل الجسم الهدبي بدرجة متوسطة
القصبات	تأثير ضئيل؛ وربما يحدث لدى مرضى الربو بعض التوسع القصبي
السبيل المعدي المعوي	انخفاض كبير في الحركية؛ وقد يكون الإمساك شديداً
السبيل البولي التناسلي	تناقص قلوصية المثانة؛ ضعف في الانتصاب والقذف
القلب	تسارع طفيف في القلب عند الشباب؛ تناقص في قوة التقلص والنتاج القلبي
الأوعية الدموية	نقص مقوية الشرينات، نقص شديد في مقوية الأوردة؛ يتناقص الضغط الدموي وقد يكون هبوط الضغط الانتصابي شديداً
الغدد	تناقص في الإلعاب والدماع والتعرق وإفراز المعدة
العضلات الهيكلية	لا يوجد أي تأثيرات هامة

ولقد تركز الاهتمام مؤخراً على المستقبلات النيكوتينيه على الـ CNS وعلاقتها بالإدمان على النيكوتين ومتلازمة Tourette's syndrome. وفقد تبين أن النيكوتين (على شكل لصاقات نيكوتين) وmecamylamine (وهو حاصر عقدي يدخل CNS) بعض الفوائد في هذين المجالين.

ونظراً لأن حاصرات العقد تتدخل بالسيطرة على المقوية الوريدية، فإنها تسبب تجمعاً هاماً للدم الوريدي؛ وبالتالي فإن هبوط لضغط الانتصابي هو تظاهره رئيسية لهذا التأثير. إما التأثيرات السمية الأخرى لحاصرات العقد فهي جفاف الفم، تشوش الرؤية، الإمساك، وسوء الوظيفة الجنسية الشديدة (انظر الجدول 8-4).

C. **الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي:** إن الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي هي أدوية هامة في إحداث ارتخاء تام للعضلات الهيكلية في الجراحة؛ يتم إدخال الكثير من الأدوية الجديدة إلى هذا التطبيق. وسوف نشرح هذه الأدوية بتفصيل أكبر في الفصل 27.

1. **المجموعة غير نازعة للاستقطاب:** يمثل هذه المجموعة التوبوكورارين tubocurarine. وهو يسبب حصاراً تنافسياً عند المستقبل النيكوتيني للوحة المحركة الانتهائية، مسبباً شللاً رخواً يدوم لمدة 30-60 دقيقة (وأكثر من ذلك فيما لو أعطيت جرعات أكبر). وإن البانيكورونيوم والأتراكيوريوم، والتفيكرونيوم وأدوية أخرى أحدث هي حاصرات غير نازعة للاستقطاب ذات عمر أقصر. أما الغالامين فهو دواء قديم غير نازع للاستقطاب ولم يعد يستخدم في USA.
2. **المجموعة النازعة للاستقطاب:** على الرغم من أن هذه الأدوية هي مقلدات للنيكوتين وليست حاصرات له، إلا أنها تسبب شللاً رخواً (انظر الفصل27). إن السوكسينيل كولين هو الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي يستخدم في USA وهو يسبب حدوث تحزمات خلال عملية إحداث الشلل؛ وقد يشتكي المرضى من حدوث ألم عضلي بعد استخدامه. وتتم هدرلة الدواء بواسطة كولين استيراز الكاذب (كولين استيراز البلاسمي). ويبلغ نصف عمره بضع دقائق عند المرضى اللذين يكون لديهم كولين استيراز البلاسما سوياً. إلا أن واحداً تقريباً من كل 2500 شخص يكون لديهم شكل شاذ من الكولين استيراز لا يستطيع استقلاب السوكسينيل كولين بشكل فعال. وهنا تزداد مدة تأثير الدواء بشكل واضح عند هؤلاء المرضى.
3. **السمية:** سنشرح سمية حاصرات الوصل العصبي العضلي في الفصل 27.

مجددات الكولين استيراز

إن مجددات الكولين استيراز هي ليست حاصرات للمستقبل إنما تنتمي لمجموعة الحاصرات الكيميائية. تحتوي هذه الجزيئات على مجموعة الأوكسيم Oxime، والتي تتميز بألفة عالية جداً لذرة الفوسفور في المبيدات الحشرية من فئة الفوسفات العضوية. ونظراً لأن ألفة مجموعة الأوكسيم للفوسفور تتجاوز ألفة الموقع الفعال للأنزيم، فإن لهذه الأدوية القدرة على الارتباط بالمثبط وإزاحة الأنزيم (فيما لو لم تكن قد حدثت ظاهرة التعمير بعد). وبذلك يكون قد تجدد الشكل الفعال من الأنزيم. وإن **Pralidoxime** هو الأكسيم المتوفر حالياً في USA وهو غالباً ما يستخدم لعلاج المرضى المعترضين للمبيدات الحشرية مثل الباراثيون.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة تم ناقشتها في هذا الفصل. الأدوية الرئيسة يجب تعلمها بالتفصيل، الاختلافات الرئيسة فيما بينها يجب تمييزها وكذلك ميزاتها الرئيسة، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة لأي مجموعة نوعية تنتمي.

المجموعة	الأدوية الرئيسة	أدوية رئيسة أخرى	أدوية أخرى هامة
الحاصر الموسكارينيه اللا انتقائية	أتروبين	سكوبولامين، غليكوبيرولات، ابراتروبيوم، سيكلوبنتولات، بنزوتروبين	هوماتروبين، ميثسكوبولامين، تروبيكاميد، أوكسي بيوتين، تولتيرودين
انتقائية -M_1 الحاصرات النيكوتينيه	بيرينزبين		تيلينزبين
حاصرات العقد	هيكساميثونيوم	تراي ميثافان، ميكاميلامين	
الحاصرات العصبية العضلية	توبوكيورارين		بانكورونيوم، أتراكوريوم
مجددات الكولين استيراز	براليدوكسيم		

أسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير المتممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر حرف واحد كجواب أو متمم حيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-2: أحضر طفل عمره 3 سنوات إلى قسم الإسعاف. وتم الاشتباه بتناول جرعة مفرطة من دواء مضاد للموسكارين.

1. يمكن للجرعة المفرطة من الأتروبين أن تسبب أي مما يلي؟
   (A) مغص ناجم عن تقلص العضلات الملساء للسبيل المعدي المعوي
   (B) ازدياد سرعة القلب
   (C) ازدياد إفراز المعدة
   (D) تضيق الحدقة
   (E) تعدد البيلات

2. إن أكثر التأثيرات خطورة لقلويدات البيلادونا belladonna عند طفل صغير جداً هو
   (A) التجفاف
   (B) الأهلاس
   (C) فرط التوتر الشرياني
   (D) فرط الحرارة
   (E) حصار قلب داخل بطيني

3. أي من الثنائيات التالية صحيح؟
   (A) الأتروبين: سيئ الامتصاص بعد إعطائه عن طريق الفم
   (B) بنزتروبين: أمين رباعي، سيئ الوصول إلى CNS
   (C) سايكلوبنتولات: يمتص بشكل جيد من جيب الملتحمة ومن ثم إلى العين
   (D) ابراتروبنيوم: جيد الامتصاص، نصف عمر التخلص منه طويل
   (E) سكوبولامين: فترة تأثيره قصيرة عند استخدامه كدواء مضاد لدوار الحركة.

4. أي مما يأتي يمكن حصره بالأتروبين؟
   (A) انخفاض ضغط الدم الناجم عن الهيكساميثونيوم
   (B) ازدياد ضغط الدم الناجم عن النيكوتين
   (C) ازدياد قوة العضلات الهيكلية الناجم عن النيوستغمين
   (D) تسرع القلب الناجم عن التمرين
   (E) تسرع القلب الناجم عن تسريب الأستيل كولين

5. أي مما سيأتي هو الوصف الأفضل لآلية عمل السكوبولامين؟
   (A) حاصر غير عكوس للمستقبلات النيكوتينيه
   (B) حاصر غير عكوس للمستقبلات الموسكاريقيه
   (C) حاصر فيزيولوجي للمستقبلات الموسكارينيه
   (D) حاصر عكوس للمستقبلات الموسكارينيه
   (E) حاصر عكوس للمستقبلات النيكوتينيه

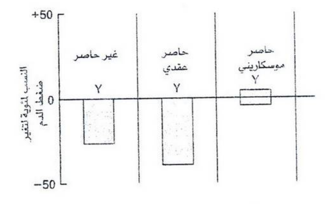
الأسئلة 6-7: تجري دراسة دوائين تركيبيين جديدين من (X و Y) وذلك لمعرفة تأثيراتهما القلبية الوعائية. ولقد تم إعطاء الدوائين إلى ثلاثة حيوانات مخدرة في الوقت الذي يجري فيه تسجيل الضغط الدموي. لم يتلق الحيوان الأول أي معالجة مسبقة (الشاهد) فيما تلقى الثاني جرعة فعالة من حاصر عقدي طويل الأمد، والثالث تلقى جرعة فعالة من حاصر موسكاريني طويل الأمد.

6. سبب الدواء X ارتفاعاً في الضغط الدموي الوسطي قدره 50 ملم ز عند الحيوان الشاهد، في حين لم يتغير ضغط الدم في الحيوان الذي حصرت عقدة، فيما سجل ارتفاع قدرة 75 ملم ز في الضغط الوسطي عن الحيوان الذي أعطي أاتروبين. لذا فالدواء X من المحتمل أن يكون مشابهاً لـ

(A) الأستيل كولين
(B) الأتروبين
(C) الابنفرين
(D) هيكساميثونيوم
(E) النيكوتين

7. إن حصيلة التغيرات الناجمة عن الدواء Y مبينة في الشكل. الدواء Y ربما يشابه

(A) الأستيل كولين
(B) الايدروفونيوم
(C) هيكساميثونيوم
(D) نيكوتين
(E) براليدوكسيم



8. يجري علاج رجل عمره 30 سنة بعدة أدوية ذاتية لمدة 4 أسابيع. ولقد أحضر الآن إلى قسم الإسعاف لأنه يبدي علامات سمية دوائية. أي من العلامات التالية سيميز لنا بين الجرعة المفرطة من حاصر عقدي وحاصر موسكاريني؟

(A) توسع الحدقة
(B) تسرع القلب
(C) هبوط الضغط الانتصابي
(D) رؤية مشوشة
(E) جفاف الفم، الإمساك

9. جميع الأدوية التالية يمكن أن تسبب شلل الجسم الهدبي (شلل المطابقة) عند استخدامها موضعياً على العين ما عدا

(A) الأتروبين
(B) سيكلوبنتولات
(C) فيزوستغمين
(D) سكوبولامين
(E) تروبيكاميد

10. تمت استشارتك في علاج مريض عمره 80 سنة، ويتم التفكير بإعطاءه مضاد موسكاريني. إن معالجة المسنين بالأتروبين يمكن أن تكون خطيرة بسبب أن

(A) الأتروبين يمكن أن يرفع الضغط داخل العين عند مرضى الزرق
(B) كثيراً ما يسبب الأتروبين لا نظميات بطينية
(C) غالباً ما يحدث احتباس بولي بسبب الأتروبين عند النساء
(D) إن المسنين معرضون بشكل خاص لحدوث فرط حرارة خطير لدى إعطائهم الأتروبين
(E) غالباً ما يسبب الأتروبين توسعاً وعائياً وهبوطاً في الضغط بشكل مفرط عند المسنين

11. عند دراسة علاقة الجرعة مع الاستجابة بالنسبة للأتروبين عند الشباب، فإننا سنلاحظ التأثيرات التالية

(A) بطء القلب

(B) تسرع القلب
(C) تنبيه الجهاز العصبي المركزي، مثلاً حدوث أهلاسات
(D) تثبيط الجهاز العصبي المركزي، مثلاً حدوث تركين
(E) كل ما سبق

12. إن الاستطبابات العلاجية المقبولة لاستخدام الأدوية المضادة للموسكارين تشتمل كل ما يلي عدا:
(A) فرط التوتر الشرياني
(B) دوار الحركة
(C) داء باركنسون
(D) تشنج المثانة التالي للجراحة
(E) إسهال المسافرين

13. أي مما سيأتي هو تأثير متوقع لجرعة علاجية من دواء مضاد للموسكارين؟
(A) انخفاض cAMP في العضلة القلبية
(B) ازدياد IP3 في العضلات الملساء المعوية
(C) ازدياد دخول الصوديوم إلى الصفيحة الانتهائية للعضلات الهيكلية
(D) انخفاض DAG في نسيج الغدد اللعابية
(E) ازدياد خروج البوتاسيوم من العضلات الملساء

توجيهات (الأسئلة 14-15): تحتوي كل مجموعة من الأسئلة في هذا القسم على مجموعة من الخيارات مرتبة أبجدياً متبوعة بعبارات مرقمة. اختر خياراً واحداً من الخيارات المرقمة أبجدياً بحيث يتناسب أفضل ما يمكن مع العبارات المرقمة. يمكن للخيارات المرقمة أبجدياً أن يتم اختيارها مرة واحدة أو أكثر أو أن لا تختار مطلقاً.

(A) Atropine
(B) Benztropine
(C) Bethanechol
(D) Botulinum
(E) Cyclopentolate
(F) Neostigmine
(G) Pralidoxime
(H) Scopolamine
(I) Trimethaphan
(J) Tubocurarine

14. يسبب هذا الدواء توسعاً وعائياً يمكن حصره بالأتروبين
15. لهذا الدواء ألفة شديدة جداً لذرة الفوسفور في الباراثيون وهو غالباً ما يستخدم لعلاج التسمم بالمبيدات الحشرية.

توجيهات (الأسئلة 16-18): هذه القصة السريرية متبوعة بأسئلة. قم بكتابة إجابات مختصرة (2-5 جمل) ومن ثم قارنها مع الإجابات المعطاة.

أحضر ولد عمره 15 سنة إلى قسم الإسعاف من قبل الشرطة لأنه "كان محمر الوجه ويتصرف بغرابة". ولقد وجد الولد عارياً، كلامه غير مترابط، ويتسكع بلا وجهة محددة.

بالفحص الفيزيائي وجد أن ضغط الدم 170/100 ملم ز والنبض 144/د. وكان مسبوتاً. الجلد متبيغ، جاف، وحار للمس. كانت الحدقتان متوسعتان بشدة ومتساويتان، مع استجابة ضئيلة للضوء. أما الحرارة الشرجية فكانت 39.8°م، في حين كان ضغط الدم 160/100 ملم ز والنبض 112/د. وأصبح المريض أكثر تيقظاً واستجابة للأوامر الصوتية لكنه بقي متهيجاً. وعندما سئل المريض عن تناوله لمادة سامة، أجاب بأنه كان قد أكل "من الثمار التي تنمو في المنطقة، وهي بذور سوداء صغيرة لعشبة تنمو بصورة طبيعية في المنطقة. الذاكرة البعيدة سليمة، إلا أن الذاكرة القريبة كانت مضطربة بشكل واضح.

بعد ستة ساعات، أصبحت الحرارة الشرجية المستقيمة 37°م، كما كانت بقية العلامات الحيوية مستقرة. وكان المريض يتكلم بعفوية بصورة سريعة ومحرفة. وعلى الرغم من أنه كان متوجهاً تماماً إلا أنه استمر في الحديث عن أجسام وأصوات متخيلة. تحسن المريض بسرعة وتم تخريجه من المستشفى في اليوم الثامن من دون أي إصابات عصبية.

16. حدد الدواء أو المجموعة الدوائية المحتمل أن تكون موجودة في هذه البذور المحلية
17. ما هو التأثير الأكثر تهديداً للحياة للمادة السامة المذكورة في هذه الحالة؟
18. ما هي أخطار المعالجة بالفيزوستغمين؟ وما هي أخطار المعالجات الأخرى؟

الإجابات

1. إن توسع الحدقة، وليس تقبضها، هو التأثير المميز للأتروبين، ويمكن استنتاج ذلك من أصل التسمية belladonna أي "الحسناء" وذلك يعود لاستعمال مستخلصات نبات Atropa belladonna من قبل القدماء لتوسيع الحدقات. الجواب هو **(B)**.
2. إن الخيارات **(B)** و**(D)** و**(E)** هي تأثيرات محتملة لمجموعة الأتروبين. إلا أنه عند الأطفال الصغار، فإن أخطر تأثير هو فرط الحرارة. ولقد حدثت وفيات بسبب ارتفاع درجة الحرارة عن 42°م بعد استعمال القطرات الحاوية على الأتروبين عند الأطفال. والجواب هو **(D)**.
3. إن امتصاص الأتروبين جيد جداً. وإن للسكوبولامين مدة تأثير طويلة نسبياً وخاصة عند استخدامه على شكل لصاقات جلدية لعلاج دوار الحركة. إن الإيبراتروبيوم هو مركب رباعي سيئ الامتصاص من الطرق الهوائية. أما البنزتروبين فهو مركب ثلاثي منحل بالدسم ينفذ جيداً إلى CNS. الجواب هو **(C)**.
4. يحصر الأتروبين المستقبلات الموسكارينيه ويثبط التأثيرات المشابهة لنظير الودي. ويمكن للنيكوتين أن يحدث تأثيرات مشابهة للودي ولنظير الودي بسبب فعله المنبه للعقد. إن فرط التوتر الشرياني وتسرع القلب المحدث بالتمرين يعكسان النشاط الودي وبالتالي لا يمكن حصرهما بالأتروبين. الجواب هو **(E)**.
5. إن كل الحاصرات الموسكارينيه؛ بما فيها السكوبولامين، تعمل كحاصرات دوائية عكوسة تنافسية. الجواب هو **(D)**.
6. يسبب الدواء (X) ارتفاعاً بضغط الدم تم حصره باستعمال حاصر للعقد ولكن ليس باستعمال حاصر موسكاريني. تزداد الاستجابة لرفع الضغط الشرياني إذا أسبقت بحاصر موسكاريني، مما يشير إلى أن الفعالية المبهمة المعاوضة قد خففت من حدة الاستجابة. إن هذا الوصف يناسب منبهاً للعقد مثل النيكوتين ولكن ليس الابنفرين، وذلك لأن تأثيرات الإبينفرين الرافعة للضغط الشرياني تحدث مع مستوى مستقبلات آلفا وليس على مستوى العقد. الجواب هو **(E)**.
7. يسبب الدواء (Y) تناقصاً في ضغط الدم تم حصره باستعمال حاصر موسكاريني وليس عقدي. ولذلك، فإن التأثير الخافض للضغط يجب أن يكون قد حدث عند موقع يقع بعد العقد. وفي الواقع فإن الانخفاض في ضغط الدم يكون في الحقيقة أكبر بوجود حاصر عقدي، مما يشير إلى النشاط الودي المعاوض قد خفف من شدة تأثير الخافض للضغط للدواء Y عند الحيوان الغير معالج. إن هذا الوصف يوافق منبهاً موسكارينياً مباشراً مثل الأستيل كولين (بجرعات عالية). وإن المشابهات الكولينيه غير المباشرة (مثبطات الكولين استيراز) لن تحدث مثل هذا النمط وذلك لأن المستقبلات الموسكارينيه الوعائية المسؤولة عن الفعل الخافض للضغط غير معصبة ولذلك فهي لا تستجيب للأدوية غير المباشرة. الجواب هو **(A)**.
8. يمكن لكلا الحاصرات العقدية والموسكارينيه أن تسبب توسع الحدقة وازدياد سرعة القلب في حالة الراحة، تشوش الرؤية، وجفاف الفم والإمساك، وهذا يعود إلى أن هذه التأثيرات تتحدد بصورة كبيرة بالفعل نظير الودي. ومن ناحية أخرى، فإن هبوط الضغط الانتصابي هو علامة على الحصار الودي. وهذا يحدث باستعمال الحاصرات العقدية وليس الحاصرات الموسكارينيه (الفصل 6). الجواب هو **(C)**.
9. يمكن لكل الأدوية المضادة للموسكارين أن تسبب (من الناحية النظرية) شللاً في الجسم الهدبي. ومن ناحية أخرى فإن الفيزوستغمين هو مشابه كوليني غير مباشر ذو تأثير معاكس. الجواب هو **(C)**.
10. إن حدوث الزرق أعلى بكثير عند المسنين منه عند الشباب (ويمكن ألا ينتبهوا للداء حتى مرحلة متأخرة منه). ويمكن للأدوية المضادة للموسكارين أن تزيد من الضغط داخل العين عند الأشخاص المصابين بالزرق. وإن الرجال المسنين (وليس النساء) لديهم احتمال أكبر بكثير لحدوث احتباس بولي وذلك لأن لديهم نسبة مرتفعة من فرط تنسج البروستات. أما الارتكاسات القلبية وفرط الحرارة للأتروبين فهي غير شائعة عند المسنين. الجواب هو **(A)**.
11. إن جميع التأثيرات المذكورة يمكن أن تحدث (انظر النص). والجواب هو **(E)**.
12. لا يستجيب فرط التوتر الشرياني للأدوية المضادة للموسكارين. الجواب هو **(A)**.
13. تتواسط مستقبلات M_1 وM_3 الزيادة في IP_3 وDAG في النسج المستهدفة. وتتواسط مستقبلات M_2 التناقص في cAMP والازدياد في نفوذية البوتاسيوم. إن الأدوية المضادة للموسكارين تحصر هذه التأثيرات. الجواب هو **(D)**.
14. يسبب البيثانيكول (فصل 7) توسعاً وعائياً عبر تفعيل المستقبلات الموسكارينيه في بطانة الأوعية. ويمكن حصر هذا التأثير بواسطة الأتروبين والجواب هو **(C)**.

15. إن لـ pralidoxime ألفة عالية جداً لذرة الفوسفور في المبيدات الحشرية من فئة مركبات الفوسفات العضوية. الجواب هو (G).

16. إن القصة وصفية للتسمم بدواء مضاد للموسكارين. وإن من المصادر الشائعة لهذا أدوية في الطبيعة هي عشبة جيمسون Jimson weed (Dantura stramonium). لقد تناول المريض العديد من البذور السوداء المدورة ذات القطر 2-3 ملم والموجودة في أقران pods النبات.

17. إن فرط الحرارة هو التأثير الأكثر تهديداً للحياة للأدوية المضادة للموسكارين عند العديد من المرضى وخاصة الأطفال الصغار والرضع. ويمكن للمرضى المهلوسين إذا ما تركوا دون مراقبة أن يتعرضوا للسقوط أو إيذاء أنفسهم. كما يمكن للاختلاجات واللا نظميات أن تحدث أيضاً. ويمكن لمثل هذه اللا نظميات أن تكون خطرة عند مرضى القلب. أما بقية تأثيرات هذه الأدوية فهي على الرغم من أنها مزعجة إلا أنها غير مهددة للحياة.

18. إن الخطر الرئيسي للفيزوستغمين هو تأثيره المركزي المنبه والذي قد يؤدي إلى حدوث اختلاجات. أما بقية الأدوية المضادة للكولين استيراز مثل النيوستغمين فهي لا تدخل CNS بسهولة دخول الفيزوستغمين إليه، وبالتالي فهي أقل خطورة، لكنها أيضاً أقل فعالية في إبطال التأثيرات المركزية للمادة السامة. وتشتمل المعالجة العرضية على استعمال المراوح أو الرفادات المبردة والسوائل الوريدية المبردة. أما اللا نظميات القلبية، فقد تدعو لحاجة أحياناً لاستعمال الأدوية المضادة للا نظميات لعلاجها.

جواب المهارة الحفظية: تأين الدواء
(انظر الفصل 1)

إن Pk_a للأتروبين هو 9.7. وتبعاً لمعادلة هندرسن - هيلسباخ

لغ (الجزء المترافق مع +H/ الجزء الغير مترافق مع +H) = $pH - pK_a$

لغ (U/P) = 9.7 - 7.7

لغ (U/P) = 2

U/P = 100/1 ولذلك، فإن 99٪ من الدواء يكون على الشكل المترافق مع شوارد هيدروجين، و1٪ غير مترافق مع شوارد هيدروجين. وبما أن الأتروبين هو حمض ضعيف، فإن الشكل غير المترافق مع شوارد الهيدروجين هو الذي ينحل بالدسم.

لذلك، فإن حوالي 1٪ من الأتروبين في البول منحل بالدسم.

9 مشابهات الودي

لأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- معرفة النسج التي تحتوي على عدد كبير من مستقبلات ألفا من الأنواع α_1 أو α_2.
- معرفة النسج تحوي عدداً كبيراً من مستقبلات β_1 أو β_2.
- شرح التأثيرات الجهازية الرئيسية لمقلد ألفا، ولمقلد بيتا، ولمقلد مختلط لألفا وبيتا. وإعطاء أمثلة على كل نوع من هذه الأدوية.
- شرح حالة سريرية تكون فيها تأثيرات مشابه ودي غير مباشر مختلفة عن المقلدات المباشرة.
- تعداد التطبيقات السريرية الرئيسية لمقلدات المستقبل الأدرينرجي.

احفظ التعاريف التالية

جدول 9-1: تعاريف.

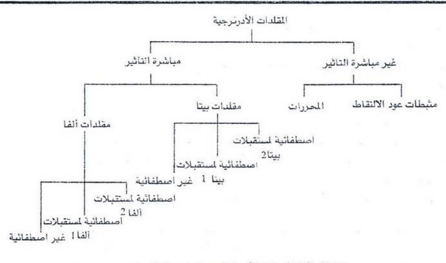
المصطلح	التعريف
منقص للشهية (مقمه)	دواء يسبب فقدان الشهية للطعام (القهم anorexia)
كاتيكولامين	مشتق من الدى هيدروكسى فنيل ايثيل أمين، مثلاً نورايبى نفرين والايبى نفرين
مضاد احتقان	دواء يخفف من التورم فى المخاطية الأنفية أو الفموية البلعومية، عادة بواسطة تقبيض الأوعية الدموية فى النسيج ما تحت المخاطية
المقلد المباشر وغير المباش	يرتبط المقلد المباشر بالمستقبل ويفعله؛ أما المقلد غير المباشر فهو يفعل المستقبل عبر ارتباطه بجزيء أخر، مثلاً مثلاً عود التقاط الحامل ويسبب ازدياداً في التركيز المشبكى للناقل
دواء موسع للحدقة Mdriatic	دواء يسبب توسع الحدقة؛ وهو عكس المقبض للحدقة Miotec
فنيل ايزوبروبيل امين	مشتق من الفنيل أيزوبروبيل أمين، مثل الأمفيتامين، الإفدرين، وخلافاً للكاتيكولامينات، فإن لهذه المركبات فعالية فموية، مدة تأثير طويلة، بعض الفعالية على CNS، وآلية تأثير غير مباشر
مقلد ألفا أو بيتا الاصطفائى	أدوية لها تأثيرات أكبر نسبياً على مستقبلات ألفا أو بيتا الأدرينرجيه؛ ولا يوجد أي دواء ذات اصطفائية مطلقة
مقلد للودى	دواء يحاكي بتأثيراته تنبيه الجهاز العصبى الذاتي الودي
مثبط لعود الالتقاط	دواء غير مباشر التأثير يزيد فعالية النواقل فى المشبك عبر التقاطها قبطها إلى النهاية العصبية قبل المشبكية. ويمكن أن يعمل انتقائياً على النهايات العصبية النورادرينرجيه أو السيروتونيه أو كلا النوعين

المفاهيم

A. **التصنيف**: إن مشابهات الودي هي مقلدات مباشرة أو غير مباشرة للمستقبل الأدرنرجي وهي تقسم أيضاً حسب طريقتين: تبعاً لطريقة تأثيرها وتبعاً لطيف التأثيرات (شكل 9-1).

1. **طريقة التأثير**: يمكن لمشابهات الودي أن تفعل المستقبلات الأدرينرجيه مباشرةً أو إنها تعمل بشكل مباشر بحيث تزيد من تركيز الناقل الكاتيكولاميني في المشبك. تسبب مشتقات الأمفيتامين والتيرامين تحرر الكاتيكولامينات المخزنة؛ ولذلك فإن مشابهات الودي هذه هي غير مباشرة بطريقة تأثيرها. وهناك شكل أخر للتأثير اللا مباشر يشاهد في حالة الكوكائين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات؛ حيث أن هذه الأدوية تثبط قبط الكاتيكولامينات عند النهايات العصبية وبالتالي تزيد من الفعالية المشبكية للناقل المحرر.

إن الحصر الاستقلاب (مثلاً، حصر كاتيكول - O - مثيل ترانسفراز [COMT] ومونوامين أوكسيداز [MAO]) تأثيراً مباشراً قليلاً على النشاط الذاتي. إلا أن تثبيط MAO



الشكل 9-1: أصناف الأدوية المدروسة في هذا الفصل.

تزيد من مخزون الكاتيكولامينات في الحويصلات المشبكية الأدرنرجية وبالتالي يمكن أن تقوي فعل مشابهات الودي غير المباشرة.

2. **طيف التأثير:** تصنف المستقبلات الأدرنرجية إلى مستقبلات ألفا وبيتا؛ وتقسم كلا المجموعتين إلى مجموعتين فرعيتين أو أكثر. وإن توزع هذه المستقبلات مبين في الجدول 9-2. ويمكن اعتبار الايبي نفرين النمط الرئيسي لأن له تأثيرات على كل أنواع المستقبلات (α_1، α_2، β_1، β_2). وبالمقابل فإن هناك أنماط رئيسية لنوع واحد، مثل الفنيل أفرين (ألفا) والأيزوبروتيرينول (بيتا). وتؤلف مستقبلات الدوبامين صفاً ثالثاً من المستقبلات الأدرنرجية. وإن للأدوية المذكورة سابقاً تأثيراً قليلاً نسبياً على مستقبلات الدبامين، إلا أن الدوبامين نفسه هو مقلد قوي لمستقبل الدوبامين وعندما يعطى كدواء فإنه يفعل أيضاً مستقبلات بيتا (بالجرعات المتوسطة) ومستقبلات ألفا (بالجرعات العالية).

B. **البنية الكيميائية والحرائك الدوائية:** إن مقلدات المستقبل الأدرنرجي داخلية المنشأ (الايبي نفرين، النورايبي نفرين، والدوبامين) هي كاتيكولامينات يتم استقلابها بسرعة بواسطة COMT وMAO. ولذلك فإن هذه المقلدات تكون غير فعالة عند إعطائها فموياً. وعند تحريرها من النهايات العصبية، فإنه يصار إلى التقاطها إلى النهايات العصبية وإلى الخلايا ما حول المشبك؛ كما يمكن لهذا الالتقاط أن يحصل أيضاً للنورايبي نفرين والايبي نفرين والدوبامين عندما تعطى كأدوية. إن لهذه المقلدات فترة تأثير قصيرة. وعندما تعطى بالطريق الجهازي فإنها لا تدخل CNS بكميات كبيرة. إن الأيزوبروتيرينول هو كاتيكولامين صنعي وهو يشبه النواقل الداخلية المنشأ إلا أنه لا يتم التقاطه فوراً وبسهولة إلى النهاية العصبية. إن مركبات الفنيل ايزوبروبيل أمينات مثل الأمفيتامين، مقاومة لعمل MAO، وإن معظمها ليست من الكاتيكولامينات ولذلك فهي مقاومة أيضاً لعمل COMT، وإن هذه الأدوية فعالة فيما لو أعطيت فموياً؛ وهي تدخل إلى CNS وإن تأثيراتها تدوم أطول بكثير من الكاتيكولامينات. أما التيرامين فهو ليس من مركبات الفنيل أيزوبروبيل أمين، وهو يستقلب بسرعة بواسطة MAO ما عدا عند المرضى اللذين يتناولون الأدوية المثبطة لـ MAO وتستخدم مثبطات MAO أحياناً في معالجة الاكتئاب (فصل 30).

C. **آلية التأثير:**

1. **تأثيرات المستقبل ألفا-1 (α_1):** تتواسط تأثيرات المستقبل ألفا1 بشكل رئيسي عبر بروتين الاقتران G_q، والذي يؤدي إلى تفعيل شلال الفوسفوأينوزوتيد وتحرير الأينوزيتول -1،4،5- ثلاثي الفوسفات (IP3) وداي أسيل غليسيرول (DAG) من الدسم الغشائية. ومن ثم يجري تحرير الكلسيوم من مخازنه في الخلايا العضلية الملساء، ويتم بالتالي تفعيل الأنزيمات.

جدول 9-2: أنواع المستقبلات الأدرنرجيه، وبعض النسج المحيطية التي يمكن أن توجد بها، والتأثيرات الأساسية لتفعيلها. (أن توزع المستقبلات الأدرنرجيه في CNS تم شرحه في الفصل 21).

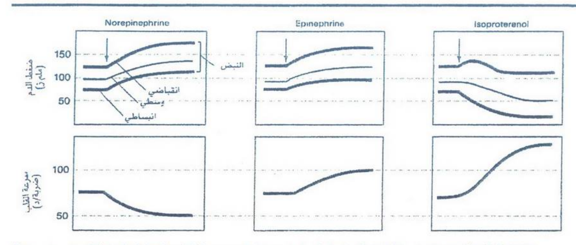
النوع	النسيج	التأثيرات
ألفا1 (α_1)	معظم العضلات الملساء للأوعية	التقلص (↑المقاومة الوعائية)
	العضلة الموسعة للحدقة	التقلص (توسع الحدقة)
	العضلات الملساء الناصبة للشعرة	التقلص (انتصاب الشعرة)
	الكبد (عند بعض الأنواع، مثل الجرذان)	تنبيه تحلل الغليكوجين
ألفا2 (α_2)	النهايات العصبية الأدرنرجية والكولينرجيه	تثبيط تحرر الناقل
	الصفيحات	تنبيه التكدس
	العضلات الملساء لبعض الأوعية	التقلص
	الخلايا الدسمة	تثبيط تحلل الدسم
	خلايا β البنكرياسية	تثبيط تحرر الأنسولين
بيتا1 (β_1)	القلب	زيادة السرعة وقوة التقلص
	الخلايا قرب الكبيه Juxtaglomerular cells	تحرير الرنين
بيتا2 (β_2)	العضلات الملساء التنفسية والرحمية والوعائية	الارتخاء
	الكبد (عند الإنسان)	تنبيه تحلل الغليكوجين
	خلايا β البنكرياسية	تنبيه تحرر الأنسولين
	النهايات العصبية المحركة الجسمية (العضلات الإرادية)	التسبب بحدوث رجفان
بيتا3 (β_3) (يمكن أن تساهم أيضاً β_1، β_2)	الخلايا الدسمة	تنبيه تحلل الدسم
دوبامين1 (D_1)	الأوعية الدموية الكلوية وغيرها من الأوعية الحشوية	الارتخاء (تقلل من المقاومة الوعائية)
دوبامين2 (D_2)	النهايات العصبية	تثبيط الأنيليل سيكلاز

قد تلعب أقنية الكالسيوم ذات البوابات المباشرة دوراً في زيادة تركيز الكالسيوم داخل خلوي.

2. **تأثيرات المستقبل ألفا$_2$** (α_2)ينجم عن تفعيل المستقبل ألفا 2 تثبيط الأدنيليل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_i.
3. **تأثيرات المستقبل بيتا:** تنبه مستقبلات بيتا (β_1، β_2، β_3) الأدنيليل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_s والذي يؤدي إلى زيادة تركيز cAMP في الخلية.
4. **تأثيرات المستقبل الدوبامينى:** يفعل مستقبل الدويامين D1 الأدنيليل سيكلاز في العصبونات والعضلات الملساء للأوعية. أما مستقبلات الدوبامين D2 فهي أكثر أهمية في الدماغ إلا أنها قد تلعب أيضاً دوراً هاماً كمستقبلات قبل مشبكية في الأعصاب المحيطية.

D. **التأثيرات على أعضاء الجسم:**

1. **CNS:** لا تدخل الكاتيكولامينات إلى الجملة العصبية المركزية بشكل فعال. أما مشابهات الودي والتي تستطيع دخول الجملة العصبية المركزية (كالأمفيتامينات مثلاً) فإن لها طيف من التأثيرات المنبهة، بدءاً من التأثير الميقظ alerting الخفيف وتناقص الشعور بالتعب، ووصولاً إلى القهم والنشوه والأرق. وربما تعكس هذه التأثيرات تحرر الدوبامين في مسالك دوبامينيه معينة. أما الجرعات العالية جداً فهي تؤدي إلى قلق وعدائية واضحتين، زوارنيه paranoia، ونادراً اختلاطات.
2. **العين:** تستجيب العضلات الملساء الموسعة للحدقة إلى الفنيل افرين الموضعي وما يشابهه من مقلدات ألفا بحدوث توسع الحدقة. أما المطابقة فلا تتأثر بشكل هام. ويمكن تسهيل عبور الخلط المائي بواسطة مقلدات ألفا غير الاصطفائية، مما ينجم عنه انخفاض في الضغط داخل العين. كما يمكن أيضاً للمقلدات الاصطفائية للمستقبل ألفا$_2$ أن تخفض من الضغط داخل العين عن طريق إنقاص اصطناع الخلط المائي. كما يبدو.
3. **القصبات:** يحدث ارتخاء واضح في العضلات الملساء للقصبات استجابة لمقلدات بيتا$_2$. وإن هذه الأدوية هي أكثر الأدوية المتوفرة فعالية من أجل معالجة تشنج القصبات.
4. **السبيل المعدي المعوي:** إن السبيل المعدي المعوي مزود بشكل جيد بكل من مستقبلات ألفا وبيتا، وهي متوضعة في كل من العضلات الملساء وعصبونات الجهاز العصبي المعوي. وإن تنبيه أي من مستقبلات ألفا أو بيتا يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء. ويمكن لمقلدات ألفا$_2$ أن تنقص إفراز الأملاح والماء من الأمعاء.
5. **السبيل البولي التناسلي:** يحوي السبيل البولي التناسلي على مستقبلات ألفا في المثلث المثاني ومنطقة المصرة؛ وتتواسط هذه المستقبلات عملية تقلص المصرة. وتستخدم مشابهات الودي أحياناً لزيادة مقوية المصرة. أما مقلدات بيتا2 قد تسبب ارتخاءً هاماً في رحم المرأة الحامل قرب موعد الولادة، إلا أن الجرعات اللازمة لذلك تسبب أيضاً تسرعاً هاماً للقلب.
6. **الجهاز الوعائي:**
   a. **مقلدات ألفا$_1$:** إن مضاهئات ألفا1 (مثل الفنيل افرين) تقبض الدموية الجلدية والحشوية وتزيد المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الوريدي. ونظراً لأن هذه الأدوية تزيد ضغط الدم، فإنها غالباً ما تسبب حدوث بطء قلب انعكاسي معاوض.
   b. **مقلدات ألفا$_2$:** إن مقلدات ألفا$_2$ (مثل الكلونيدين) تسبب تقبضاً وعائياً عندما تعطى وريدياً أو موضعياً (كرذاذ أنفي مثلاً)، ولكن عندما تعطى فموياً فإنها تتراكم في CNS وتنقص من الفعالية الودية وضغط الدم كما هو مبين في الفصل 11.
   c. **مقلدات بيتا:** إن مقلدات بيتا$_2$ (مثل التربيوتالين). تسبب انخفاضاً هاماً في توتر الشرينات في السرير الوعائي للعضلات الهيكلية ويمكن أن تنقص من المقاومة الوعائية المحيطية وضغط الدم الشرياني. أما مقلدات بيتا$_1$ فإن تأثيراتها على الأوعية قليلة نسبياً.
   d. **الدوبامين:** يسبب الدوبامين توسعاً وعائياً في السريرين الوعائيين الحشوي والكلوي عبر تفعيل مستقبلات D_1. ويمكن لهذا التأثير أن يكون مفيداً جداً في علاج قصور الكلية المترافق مع الصدمة. ويقوم الدوبامين بالجرعات الأعلى بتفعيل مستقبلات بيتا$_1$؛ أما بجرعات أعلى من ذلك، فإن مستقبلات ألفا تتفعل أيضاً.
7. **القلب:** إن القلب مزود جيداً بمستقبلات β_1 وβ_2. وتسيطر مستقبلات β_1 في بعض أجزاء القلب؛ إلا أن كلا مستقبلات بيتا يتواسطان زيادة سرعة نواظم الخطى في القلب (الطبيعية منها والشاذة). وازدياد سرعة النقل عبر العقدة AV، وزيادة قوة التقلص القلبي.
8. **محصلة التأثيرات القلبية الوعائية:** إن مشابهات الودي التي تتمتع بكل من تأثيرات ألفا وبيتا$_1$ (مثل النورابيي نفرين) قد تسبب زيادة انعكاسية في الفعالية المبهمية لأنها قد تزيد من ضغط الدم وتحريض منعكس مستقبلات الضغط. إن بطء القلب الانعكاسي هذا غالباً ما يسيطر على أي تأثير من تأثيرات بيتا المباشرة على سرعة القلب، لذلك فإن تسرعاً بطيئاً للنورابيي نفرين عادة ما يسبب ازدياداً في ضغط الدم وبطأً في سرعة القلب (الشكل 9-2). وإذا ما تم حصر هذا المنعكس (عبر استخدام حاصر عقدي مثلاً). فإن النور ابنفرين قد يسبب تسرعاً قلبياً متواسطاً بشكل مباشر عبر مستقبلات بيتا$_1$.



الشكل 9–2: التأثيرات النموذجية للكاتيكولامينات الرئيسة على ضغط الدم وسرعة القلب. لاحظ أن الضغط النبضي يزيد بشكل طفيف فقط بواسطة النور ابنفرين في حين أنه يزداد بشكل كبير مع استخدام الابنفرين والأيزوبروتيرويدول. وإن الانخفاض في سرعة القلب الناجمة عن النور ابنفرين هي نتيجة لزيادة الفعالية المبهمية على القلب بفعل منعكس مستقبلات الضغط. وإن تأثيرات الابنفرين على ضغط الدم عادة ما تعتمد على الجرعة. فالجرعات الصغيرة تبدي تأثيرات بيتا (شبيهة بالأيزوبروتيرينول)؛ أما الجرعات الكبيرة فهي تبدي قدراً أكبر من تأثيرات ألفا (شبيهة بالنور ابنفرين).

أما المقلد لألفا فقط (مثل الفنيل افرين) فهو يسبب تباطؤاً لسرعة القلب عبر منعكس مستقبلات الضغط، في حين أن مقلد لبيتا فقط (مثل الأيزوبروتيرينول) فهو يسبب زيادة في سرعة القلب في كل الأحيان تقريباً.

يتأثر ضغط الدم الانبساطي بشكل أساسي بالمقاومة الوعائية المحيطية وبسرعة القلب. وإن مستقبلات ألفا وبيتا $_2$ هي أكثر المستقبلات الأدرنرجية تأثيراً على المقاومة الوعائية. وإن الضغط الانقباضي هو مجموع الضغط الانبساطي وضغط النبض. ويعتمد ضغط النبض بشكل أساسي على حجم الضربة (التي تعتمد على قوة تقلص العضلة القلبية) والتي تحكمها مستقبلات بيتا$_1$.

9. **التأثيرات الاستقلابية والهرمونية:** تزيد مقلدات بيتا$_1$ من إفراز الرنين. أما مقلدات بيتا$_2$ فهي تزيد إفراز الأنسولين من قبل البنكرياس. كما أنها تزيد أيضاً من عملية تحلل الغليكوجين في الكبد. وتتم معاكسة هذا الازدياد الناجم عن غلوكوز الدم عن طريق ازدياد مستويات الأنسولين. ويترافق نقل الغلوكوز خارج الكبدة بداية مع فرط البوتاسيوم الدموي؛ أما نقله إلى الأعضاء المحيطية (خاصة العضلات الهيكلية) فهو يترافق مع تحرك البوتاسيوم إلى داخل هذه الخلايا مما ينجم عنه فيما بعد نقصاً في بوتاسيوم الدم. ويبدو أن كل مقلدات بيتا تنّبه تحلل الدسم.

> **مهارة حفظية: آليات التحكم بضغط الدم في ورم القواتم**
> **(انظر الفصل 6)**
> يمكن أن يوجد ورم القواتم عند المرضى لعدة شهور أو حتى سنوات قبل أن يؤدي ظهور الأعراض والعلامات إلى وضع التشخيص. توقع ما هي الاستجابات المعاوضة المحتملة الموجهة ضد الزيادة المزمنة في ضغط الدم الناجمة عن الورم الذي يحرر كميات ضخمة من النور ابنفرين. *الجواب في آخر الفصل*

E. **الاستعمالات السريرية:** الجدول 9–3.

1. **الصدمة التأقية:** إن الابي نفرين هو الدواء الأمثل للمعالجة الفورية للصدمة التأقيه. وأحياناً يضاف إلى الكاتيكولامين مضادات الهستامين وستيروئيدات قشرية، إلا أن هذه الأدوية ليست بفعالية الابي نفرين كما أنها ليست سريعة التأثير مثله.

2. **CNS:** إن مركبات فنيل ايزوبروبيل أمين مثل الأمفيتامين تستخدم ويساء استخدامها نظراً لتأثيراتها على CNS. ويشتمل استخدامها على حالات السبخ narcolcpsy، اضطراب نقص الانتباه، ولإنقاص الوزن. إن التأثير المنقص للشهية يمكن أن يساعد في البدء في عملية فقدان الوزن إلا أنه غير كاف للمحافظة على هذا الفقدان للوزن ما لم يتلقى المرضى إضافة لذلك دعماً ونصحاً مكثفين من الناحية التغذوية والنفسية. أما مجالات سوء وسرف استخدام هذه الأدوية فهي لتأخير النوم ولتأثيرها

جدول 9-3:الحرائك الدوائية والتطبيقات السريرية لبعض المشابهات الودية.

الدواء	الفعالية الفموية	مدة التأثير	التطبيقات السريرية
الكاتيكولامينات Epinephrine	لا	دقائق	التأق، الزرق، الربو، لإحداث تقبض وعائي
Norepinephrine	لا	دقائق	لإحداث تقبض وعائي في حالة هبوط ضغط الدم
Isoproterenol	ضعيفة	دقائق	الربو، الحصار الأذيني البطيني (نادراً)
Dopamine	لا	دقائق	الصدمة، قصور القلب
Dobutamine	لا	دقائق	الصدمة، قصور القلب
المشابهات الودية الأخرى Amphetamine, phenmetrazine, others	نعم	ساعات	السبخ، البدانة، اضطراب نقص الانتباه
Ephedrine	نعم	ساعات	الربو (استخدام قديم)، سلس البول، لإحداث تقبض وعائي في هبوط الضغط
Phenylephrine	ضعيفة	ساعات	لإحداث توسع حدقة، تقبض وعائي، مضاد احتقان
Albuterol, metaproterenol, terbutaline	نعم	ساعات	الربو
Oxymetazoline, xylometazoline	نعم	ساعات	مضاد احتقان أنفي (طويل الأمد)
Cocaine	لا	دقائق ← ساعات	لإحداث تقبض وعائي وتخدير موضعي

المحسّن للمزاج والمحدث للنشوه (الفصل 32).

3. **العين**: غالباً ما تستخدم مقلدات ألفا وخاصة الفنيل أفرين، موضعياً لإحداث توسع في الحدقة ولإنقاص الحكة والاحتقان في الملتحمة الناجمة عن التخريش أو التحسس. إن هذه الأدوية لا تسبب شللاً للجسم الهدبي. ويستخدم أحياناً الايبي نفرين وطليعة دواء هو dipivefrin بشكل موضعي لعلاج الزرق. ولقد استخدم الفنيل أفرين أيضاً لعلاج الزرق خارج USA بشكل رئيسي. أما مقلدات α_2 الجديدة والتي أدخلت لاستخدامها في علاج الزرق فهي apraclonidine and brimonidine. وكما لاحظنا مسبقاً، فإن مقلدات α_2 يبدو أنها تقلل من اصطناع الخلط المائي.

4. **القصبات**: إن مقلدات بيتا (وخاصة مقلدات β_2 الاصطفائية) هي الأدوية المثلى لعلاج التشنج القصبي الربوي الحاد. ولا ينصح باستخدام مقلدات β_2 الاصطفائية قصيرة التأثير (مثل التربوتالين، ألبيوتيرول، ميتابروتيرينول) من أجل الوقاية، إلا أنها آمنة وفعالة وقد تكون منقذة للحياة عند علاج التشنج القصبي. أما من أجل الوقاية فينصح باستخدام مقلد β_2 الاصطفائي الأطول تأثيراً بكثير Salmeterol (ولا ينصح به لعلاج الأعراض الحادة).

5. **التطبيقات القلبية الوعائية**:

a. **الحالات التي يرغب فيها بزيادة الجريان الدموي**: نحتاج لزيادة النتاج القلبي والجريان الدموي إلى النسج في حالة قصور القلب الحاد وبعض أنواع الصدمة. ويمكن لمقلدات بيتا، أن تكون مفيدة في هذه الحالة وذلك لأنها تزيد من القلوصية القلبية وتخفف الحمل البعدي (عبر إنقاص الممانعة لضخ الدم من البطين عبر تأثيرها الجزئي على مستقبلات بيتا،).

b. **الحالات التي يرغب فيها بإنقاص الجريان الدموي أو زيادة ضغط الدم**: تفيد مقلدات ألفا، في الحالات التي نحتاج فيها للتقبض الوعائي. وتشتمل هذه الحالات على التأثيرات المرققه الموضعية والمضادة للاحتقان إضافة للصدمة الشوكية spinal shockحيث أن المحافظة المؤقتة على ضغط الدم قد يساعد في الحفاظ على تروية الدماغ والقلب والكليتين. أما الصدمة الناجمة عن إنتان الدم أو احتشاء العضلة القلبية فإنها تسوء لدى استخدام المقبضات الوعائية ذلك لأن الحمل البعدي يزداد وغالباً ما تنقص تروية النسج. وغالباً ما يتم مزج مقلدات ألفا مع المخدرات الموضعية للتقليل من ضياع المخدر من منطقة الحقن إلى الدوران. كما يمكن معالجة هبوط الضغط الانتصابي المزمن الناجم عن عدم كفاية النشاط الودي بواسطة مقلد α_1 جديد هو الـ midodrine.

6. السبيل البولي التناسلي: تستخدم مقلدات β_2 ritordrine وterbutalin لإيقاف المخاض الباكر، إلا أن التأثير المنبه للقلب قد يكون خطراً على كل من الأم والجنين. كما يستطب لهذا الغرض أيضاً كل من مضادات الالتهاب غير ستيرورئيدية، حاصرات الكلس، والمغنزيوم.

وتستخدم مشابهات الودي مديدة التأثير مثل الافدرين أحياناً للتخفيف من السلس البولي عند الأطفال المصابين بالبوال الليلي وعند المسنين. ويتم هذا الفعل بواسطة مستقبلات ألفا في المثلث المثاني وعند الرجال في العضلات الملساء للبروستات.

F. السمية:

1. الكاتيكولامينات: تتميز هذه الأدوية بسمية ضئيلة على CNS عندما تعطى جهازياً وذلك بسبب نفوذها المحدود إلى الدماغ. أما محيطياً، فإن تأثيراتها الجانبية هي امتدادات لأفعالها الدوائية على مستقبلات ألفا وبيتا: تقبض وعائي شديد، لانظميات قلبية، احتشاء عضلة قلبية، ووذمة أو نزف رئوي.

2. المشابهات الودية الأخرى: يمكن لمركبات (الـ phenylisopropylamines) أن تسبب سمية خفيفة حتى شديدة على CNS، وذلك يعتمد على الجرعة. فالجرعات القليلة تسبب العصبية، القهم، والأرق، في حين أنها بالجرعات الأكبر يمكن أن تسبب قلقاً، عدائية، أو سلوكاً زورانياً. كما يمكن أن تحدث اختلاجات. وإن للأدوية المحيطية تأثيرات سمية يمكن التنبؤ بها اعتماداً على المستقبلات التي يتم تفعيلها. لذلك فإن مقلدات α_1 تسبب فرط توتر شرياني ومقلدات β_1 تسبب تسرع قلب جيبي ولا نظميات خطيرة. أما مقلدات β_2 فتسبب رجفاناً في العضلات الهيكلية. ومما تجدر ملاحظته أن أياً من هذه المركبات ذو اصطفائية تامة؛ حيث أنه بالجرعات العالية يكون لمقلدات β_1 الاصطفائية تأثيرات β_2 وبالعكس صحيح. إن للكوكائين أهمية خاصة كدواء يساء استخدامه: فالتأثيرات السمية الرئيسية له تشمل اللانظميات أو احتشاء العضلة القلبية والاختلاجات. وإن حالات الوفيات تحدث لدى أخذ جرعة مفرطة من الكوكائين بشكل أشيع كثيراً مما يحدث في حالة أي من مشابهات الودي.

قائمة الأدوية

الأدوية	الأدوية الرئيسة	المتغايرات الرئيسة	أدوية أخرى هامة
المقلدات العامة المباشرة (α_1، α_2، β_1، β_2)	Epinephrine		
لا مباشرة، المحررات	Amphetamine, tyramine		Ephedrine
غير مباشرة، مثبطات القبط	Cocaine	مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات	
المضاهئات الاصطفائية α_1، α_2، β_1	Norepinephrine		
$\alpha_2 < \alpha_1$	Phenylephrine		Methoxamine, metaraminol, midodrine
$\alpha_1 < \alpha_2$	Clonidine	Methylnorepinephrine[1]	Apraclonidine, brimonidine
$\beta_2 = \beta_1$	Isoproterenol		
$\beta_2 < \beta_1$	Doubutamine		
$\beta_1 < \beta_2$	Terbutaline	Salmeterol	Albuterol, metaproterenol, ritodrine
مقلد الدوبامين	Dopamine	Bromocriptine[2]	

[1] المستقلب الفعال للميثل دوبا.

[2] دواء مشتق من الأرغوت ذو تأثير مقلد لمستقبلات الدوبامين في CNS، مشروح في الفصل 28.

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أن توسع أوعية العضلات، تقبض العضلات الجلدية، والتأثيرات الإيجابية على تقلص وسرعة القلب هي من تأثيرات

(A) Acetylcholine
(B) Epinephrine
(C) Isoproterenol
(D) Metaproterenol
(E) Norepinephrine

2. يعاني طفل عمره 7 سنوات من مشكلة تبليل فراشه. إن مشابه الودي غير مباشر طويل الأمد والذي يستخدم أحياناً عبر الطريق الفموي لعلاج هذه المشكلة وغيرها هو

(A) Dobutamine
(B) Ephedrine
(C) Epinephrine
(D) Isoproterenol
(E) Phenylephrine

3. عندما نرغب بتوسيع الحدقة ـ ولكن ليس بشل الجسم الهدبي ـ فإن الخيار الجيد لذلك هو استعمال

(A) Homatropine
(B) Isoproterenol
(C) Phenylephrine
(D) Pilocarpine
(E) Tropicamide

4. أي مما سيأتي يعمل بشكل رئيسي على المستقبل المتوضع على غشاء الخلية الذاتية المستهدفة، أي النسيج العضلي أو الغدي؟

(A) Clonidine
(B) Cocaine
(C) Norepinephrine
(D) Tyramine
(E) All of the above

5. عند إعطاء جرعة متوسطة رافعة للضغط من النور ابنفرين بعد أن تكون قد أعطينا مسبقاً جرعة كبيرة من الأتروبين، فأي مما سيأتي هو الاستجابة الأكثر احتمالاً لإعطاء النور ابنفرين؟

(A) تناقص سرعة القلب بسبب تأثير مباشر على القلب
(B) تناقص سرعة القلب بسبب تأثير انعكاسي لا مباشر
(C) ازدياد سرعة القلب بسبب تأثير قلبي مباشر
(D) ازدياد سرعة القلب بسبب تأثير انعكاسي لا مباشر
(E) لا يحدث أي تغير في سرعة القلب

6. أي مما يلي يمكن له أن ينبه الجهاز العصبي المركزي؟

(A) الأدوية المضادة للموسكارين
(B) الأدوية المشابهة للودي
(C) أن كلاً من (A) و(B) صحيحان
(D) أن كلاً من (A) و(B) خاطئان

الأسئلة 7 ـ 8: تنوي إعطاء مريضك دواءً منبهاً اصطفائياً لمستقبلات B_2

7. أن منبهات بيتا$_2$ الاصطفائية غالباً ما تكون فعالة في

(A) خناق الصدر الناجم عن عدم كفاية التروية الإكليلية.
(B) الربو
(C) قصور القلب المزمن
(D) المخاض المتطاول أو قليل القوة
(E) متلازمة رينو

8. لدى الأخذ بعين الاعتبار التأثيرات المحتملة لهذا الدواء عل المريض، فإنك ستلاحظ أن منبهات بيتا 2 كثيراً ما تحدث:

(A) تنبيهاً مباشراً لتحرر الرنين
(B) ازدياد cGMP في الخلايا البدينة mast cells
(C) رجفاناً في العضلات الهيكلية
(D) توسعاً وعائياً في الجلد
(E) كل ما سبق

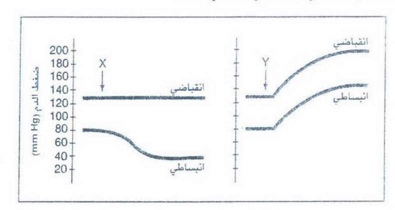
9. يزيد الابنفرين من تركيز كل مما سيأتي ما عدا

(A) cAMP في العضلة القلبية
(B) الحموض الدسمة الحرة في الدم
(C) الغلوكوز في الدم
(D) اللاكتات في الدم
(E) ثلاثيات الغليسيريد في الخلايا الدسمة

10. يسبب الفنيل أفرين

(A) تقبضاً لأوعية الأنف المخاطية
(B) ازدياداً في إفراز وحركة المعدة
(C) ازدياد حرارة الجلد
(D) تقبض الحدقة
(E) كل ما سبق

الأسئلة 11. 12: أعطي الدواني الذاتيين X و Y بجرعات متوسطه كدفعات وريدية لمتطوعين أصحاء. وأن تغيرات ضغط الدم الانقباضي والانبساطي مبينة في الشكل.



11. أي من الأدوية التالية هو الأكثر شبهاً بالدواء X؟

(A) Acetylcholine
(B) Atropine
(C) Epinephrine
(D) Isoproterenol
(E) Norepinephrine

12. أي من الأدوية التالية هو الأكثر شبهاً بالدواء Y؟

(A) Acetylcholine
(B) Atropine
(C) Epinephrine
(D) Isoproterenol
(E) Norepinephrine

13. أعطي دواء جديد عبر الحقن تحت الجلد إلى 25 شخصاً صحيحاً في سياق الطور I من التجربة السريرية. وأن التأثيرات القلبية الوعائية ملخصه في الجدول. أي من الأدوية التالية هي الأكثر شبهاً بدواء التجربة الجديد؟

(A) Bethanechol
(B) Epinephrine
(C) Isoproterenol
(D) Phenylephrine
(E) Physostigmine

المتغير	الشاهد	التأثيرات الأقصى للدواء
الضغط الانقباضي ملم ز	116	144
الضغط الانبساطي ملم ز	76	96
النتاج القلبي (ل/د)	5.4	4.7
سرعة القلب (ضربة/د)	71.2	54.3

14. أي من الأدبو التالية سيؤدي إلى إنقاص سرعة القلب عند مريض ذو قلب طبيعي إلا أنه ذو تأثير قليل أو معدوم على سرعة القلب عند مريض ذو قلب مزروع؟

(A) Epinephrine
(B) Isoproterenol

(C) Norepinephrine　　(D) Phenylephrine
(E) Salmeterol　　(F) Terbutaline

15. أي من الأدوية التالية هو الأفضل لاستخدامه في التأق المترافق مع تشنج قصبي وهبوط في ضغط الدم؟
(A) Cortisone　　(B) Epinephrine
(C) Isoproterenol　　(D) Norepinephrine
(E) Phenylephrine　　(F) Salmeterol
(G) Terbutaline

الإجابات

1. إن هذه الأفعال تصف تأثيرات تفعيل مستقبلات ألفا، β_1 ، وβ_2. ومن بين الأدوية المذكورة، وده الابنفرين له كل هذه التأثيرات. والجواب هو (B).

2. إن الفنيل افرين والافدرين هما الوحيدان من الأدوية المذكوره الفعالان عن طريق الفم. إن للفنيل افرين تأثيراً مباشراً وقصير الأمد نسبياً. أما الافدرين فتجده في عشبة Ma-huang وفي المكملات supplements المقوية. الجواب هو (B).

3. إن الأدوية المضادة للموسكارين (مثل الهوماتروبين التروبيكاميد) هي أدوية موسعة للحدقة وشالّه للجسم الهدبي؛ أما مقلدات ألفا الودية فهي موسعة للحدقة فقط. أما البيلوكاربين فهو يسبب تضيق الحدقة. الجواب هو (C).

4. إن الأدوية غير المباشرة (الكوكائين والتيرامين) تعمل عبر الكاتيكولامينات الموجودة في أو المحررة من النهاية العصبية؛ ويعمل الـ clonidine بشكل أساسي على مستقبل α_2 في النهاية العصبية ما قبل المشبكية. الجواب هو (C).

5. إن الأتروبين سيمنع من حدوث بطء القلب الانعكاسي الطبيعي. وذلك لأن حدوثه يتطلب سلامة السبيل المبهمي. أما الفعل المباشر للنور ابنفرين على العقدة الجيبية فسيصبح غير مقنعاً. والجواب هو (C).

6. إن مركبات الفنيل ايزوبروبيلامينات مثل الأمفيتامين هي منبهات تقليدية ذات طيف تأثير يتراوح من التيقظ البسيط وحتى الفصام الزوراني والاختلاجات؛ وإن الأدوية المضادة للموسكارين قادرة على إحداث الهلوسات والاختلاجات. الجواب هو (C).

7. تزيد مقلدات بيتا من سرعة القلب وقوة تقلصه وتزيد من حاجة العضلة القلبية للأكسجين؛ واستخدامها في حالة خناق الصدر مضاد استطباب بشكل عام. أما في قصور القلب المزمن فإن القلب يكون أصلاً عرضة لفعالية ودية زائدة. وإن غياب مستقبلات β_2 من السرير الوعائي يجعل مقلدات بيتا عديمة الفائدة في الحالات التي يحدث فيها انخفاض جريان الدم إلى الجلد. أما العضلات الملساء للرحم والقصبات فهي ترتخي بفعل مقلدات β_2. الجواب هو(B).

8. إن الرجفان tremor هو تأثير شائع من تأثيرات β_2. إن الأوعية الدموية في الجلد تقتصر تقريباً على مستقبلات ألفا (المقبضة للأوعية). أما تنبيه تحرير الرنين فهو من تأثيرات β_1. الجواب هو(C).

9. يزيد الابنفرين من الحموض الدسمة الحرة في البلاسما عبر تفعيل تحلل ثلاثيات الغليسيريد في الخلايا الدسمة. الجواب هو (E).

10. إن التقبض الوعائي في المخاطية الأنفية هو الهدف من الاستخدام الواسع النطاق من مقلدات ألفا كمضادات احتقان موضعية. الجواب هو (A).

11. سبب تسريب الدواء X انخفاضاً في ضغط الدم الانبساطي وتغيراً ضئيلاً في الضغط الانقباضي. ولذلك كان هناك ازدياد كبير في الضغط النبضي. ويشير الانخفاض في الضغط الانبساطي إن الدواء قد خفض المقاومة الوعائية، أي أنه يجب أن يكون له تأثيرات قوية مقلدة للموسكارين أو لمستقبلات بيتا. وكون هذا الدواء قد زاد أيضاً بشكل كبير من ضغط النبض يشير إلى أنه يزيد حجم الضربة بشكل قوي، كما أنه له تأثيراً مضاهئاً لمستقبلات بيتا. إن الدواء الذي يتمتع بتأثيرات بيتا هذه هو الـ isoproterenol (شكل 9-2). الجواب هو (D) .

12. لقد سبب الدواء Y ازدياداً كبيراً في الضغط الانبساطي، مما يشير إلى وجود تأثيرات ألفا قوية مقبضة للأوعية. كما أنه سبب ازدياداً معتدلاً في ضغط النبض، مما يشير إلى وجود بعض الفعل المقلد لبيتا. إن أفضل دواء يوافق هذا الوصف هو النور ابنفرين. الجواب هو (E).

13. لقد سبب هذا الدواء التجريبي ازدياداً واضحاً في الضغط الانبساطي إنما زيادة قليلة في ضغط النبض (من 40 إلى 48 ملم ز). إن هذه التغيرات تشير إلى تأثير ألفا قوي على الأوعية إنما التأثير المقلد لبيتا على القلب يكون ضعيفاً. ولقد تناقصت سرعة القلب بشكل واضح مما يشير إلى وجود استجابة معاوضة بفعل منعكس مستقبلات الضغط. لاحظ أن حجم الضربة ازداد بشكل طفيف (نتاج القلب مقسوماً على سرعة القلب، من 75.8 مل إلى 86.6). ويمكن توقع ذلك حتى في غياب تأثيرات بيتا فيما لو سبب التقبض الوعائي زيادة في العود الوريدي إلى القلب. وبالتالي فهذا الدواء يتصرف بشكل أشبه ما يكون بمقلد صرف لمستقبلات ألفا. والجواب هو (D).

14. إن المثال الصرف لألفا سيسبب بطء قلب انعكاسي عند شخص ذو تعصيب قلبي سليم؛ إلا أنه لن يحصل أي تغير في سرعة القلب إذا ما تم قطع هذا التعصيب، مثلاً كما في حالة المريض ذو القلب المغترس. إن الأدوية الأخرى في القائمة لها تأثيرات مباشرة مقلدة لبيتا وسوف تسبب ازدياداً في سرعة القلب المنزوع التعصيب. الجواب هو(D).

15. إن الدواء الأمثل للتأق هو الابنفرين. الجواب هو (B).

جواب المهارة الحفظية: آلية التحكم بضغط الدم في ورم القواتم
(انظر الفصل 6)

نظراً لسلامة آليات التحكم التي تحاول الحفاظ على ضغط الدم ثابتاً عند مرضى ورم القواتم (إن هذه الآليات يعاد ضبطها عند مرضى فرط التوتر الشرياني الاعتيادي)، فإننا نلاحظ عدداً من التغيرات المعاوضة عند مرضى ورم القواتم (انظر الشكل 6-4). وهذه تشتمل على تناقص مستويات الرنين والأنجيوتنسين والألدوستيرون في الدم. ومع انخفاض تأثير الألدوستيرون على الكلية فإنه يتم طرح كميات أكبر من الأملاح والماء مما يقلل من حجم الدم. وبما أن كتلة الكريات الحمراء لا تتأثر، فإنه غالباً ما يزداد الهيماتوكريت. وإذا ما قام الورم بتحرير النور ابنفرين فقط، فإننا يمكن أن نجد فقط بطء قلب معاوض، إلا أن يتم تحرير كميات من الابنفرين كافية عند معظم المرضى للمحافظة على سرعة القلب ضمن الحدود السوية أو حتى أعلى من ذلك.

10 حاصرات المستقبلات الأدرنرجية



يجب أن تكون قادراً على

- وصف تأثيرات حاصر ألفا على الاستجابات الهيموديناميكية للابنفرين.
- وصف تأثيرات حاصر ألفا على الاستجابات الهيموديناميكية للنور ابنفرين.
- المقارنة بين تأثيرات البروبرانولول واللا بيتالول، والميتوبرولول، والبندولول.
- المقارنة بين الحرائك الدوائية للبروبرانولول والأتينولول والإزمولول والنادولول.
- وصف الاستطبابات السريرية وسمية حاصرات ألفا وبيتا التقليدية.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 10-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
حاصر تنافسي	هو حاصر يمكن التغلب عليه عبر زيادة جرعة المقلد
المثبط ذو الارتباط التشاركي	حاصر يرتبط بشكل غير عكوس مع مستقبله أو مع موقع ربط آخر
معاكسة الإبيي نفرين Epinephrine rversal	تحويل التأثير الرافع للضغط (الذي يميز الجرعات العالية من الابنفرين) إلى تأثير خافض للضغط؛ وهذا يحدث لدى إعطاء حاصرات ألفا
الفعالية الودية الكامنة (ISA)	فعل جزئي للمقلد تمارسه حاصرات المستقبل الأدرينرجي، وهذه الخاصية تميز عدة حاصرات لبيتا مثل البندولول، الأسيبيوتول
الحاصر غير العكوسي	مثبط يمكن التغلب عليه، عادة ما ينجم عن تشكيل رابطة تشاركيه؛ مثل الفينوكسي بنزامين
التأثير المثبت للغشاء	تأثير مخدر موضعي؛ وهو يميز عدد من حاصرات بيتا، مثل البروبرانولول
مقلد الضغط الانتصابي	هبوط في الضغط أكثر ما يكون في وضعية الوقوف؛ وهو ينجم عن تجمع الدم أو عدم كفاية حجم الدم؛ وهو يميز حالة حصار ألفا
مقلد جزئي	دواء (مثل البندولول) يحدث تأثيراً أعظمياً أصغر من ذلك المحدث من قبل مقلد تام وبذلك يمكنه تثبيط فعل المقلد التام
ورم القواتم	ورم لب الكظر؛ وهو يتألف من خلايا تحرر كميات متنوعة من النور ابنفرين، ابنفرين، أو كلاهما إلى الدوران
المستقبل ما قبل المشبكي	مستقبل يتوضع في النهاية العصبية قبل المشبكية؛ ويعدل هذا المستقبل تحرر الناقل من النهاية العصبية

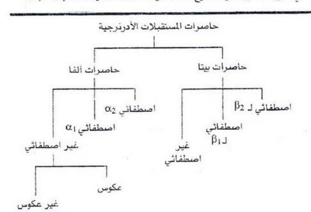
المفاهيم

تقسم الأدوية الحاصرة لألفا وبيتا إلى مجموعات رئيسية اعتماداً على اصطفائية المستقبلات (شكل 10-1). وإن كل هذه الأدوية هي حاصرات دوائية. ونظراً لأن هذه الأدوية تختلف بشكل كبير في تأثيراتها وتطبيقاتها السريرية، فإنه ستتم مناقشتها كل على حدة فيما سيأتي.

حاصرات ألفا

A. **التصنيف:** يعتمد تقسيم حاصرات ألفا على وجود أو غياب الألفة الاصطفائية لمستقبلات α_1 أو α_2. أما المظاهر الأخرى المستخدمة لتصنيف حاصرات ألفا فهي عكوسيتها reversibility ومدة تأثيرها.

1. **حاصرات ألفا غير عكوسية، طويلة التأثير:** إن الـ **Phenoxybenzamine** هو النمط الرئيسي لحاصرات ألفا مديدة التأثير وغير عكوسية. وهي اصطفائية لمستقبلات $\alpha 1$ بشكل طفيف فقط.
2. **حاصرات ألفا العكوسة، قصيرة التأثير:** إن الـ **Phentolamine** (غير اصطفائي) والـ **tolazoline** (اصطفائي لمستقبلات α_2 بشكل طفيف) هي حاصرات عكوسة تنافسية.
3. **الحاصرات الانتقائية لمستقبلات α_1:** إن الـ **Prazosin** هو حاصر ألفا دوائي عكوسي اصطفائي. وإن الـ Doxazosin والـ Terazosin هي أدوية مشابهة. وسنشرح لاحقاً فوائد الاصطفائية لمستقبلات α_1.



الشكل 10-1: تصنيف الحاصرات الأدرنرجية

4. الحاصرات الاصطفائية لمستقبلات α_2: إن الـ Yohimbine والـ Rauwolscine هما حاصران دوائيان تنافسيان بشكل اصطفائي لـ α_2. وهما يستخدمان بشكل رئيسي في الأبحاث.

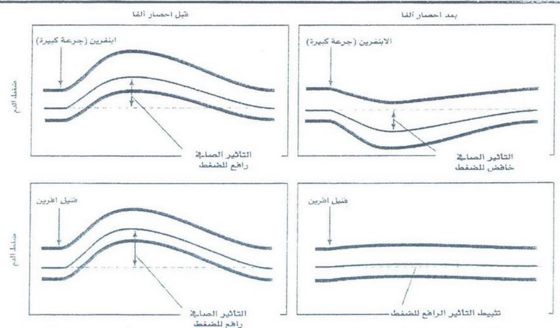
B. **الحرائك الدوائية:** إن هذه الأدوية فعالة بالطريقين الفموي والجهازي، إلا أن الفنتولامين والتولازولين نادراً ما يتم إعطاؤهما فموياً. إن نصف عمر التخلص من الفينوكسي بنزامين قصير إلا أن له مدة تأثير طويلة (حوالي 48 ساعة) وذلك لأنه يرتبط بروابط تشاركيه مع مستقبله. أما مدة تأثير الفنتولامين والتولازولين فهي 2–4 ساعات عندما تستخدم فموياً و 20–40 دقيقة عند إعطائهما جهازياً. أما مدة تأثير البراز وسين فهي 8–10 ساعات.

C. **آلية التأثير:** يرتبط الفينوكسي بنزامين مع مستقبل ألفا برابطة تشاركيه محدثاً بذلك حصار غير عكوس (لا يمكن التغلب عليه أو إغراقه). أما الأدوية الأخرى فهي حاصرات دوائية تنافسية أي أنه يمكن التغلب على تأثيراتها عبر زيادة تراكيز المقلد. إن هذا الاختلاف قد يكون ذو أهمية في علاج ورم القواتم حيث أن تحرراً ضخماً للكاتيكولامينات من الورم قد تتغلب على الحصار العكوس.

D. **التأثيرات:**

1. **الحاصرات غير الاصطفائية:** تحصر هذه الأدوية استجابة مستقبلات ألفا لدى تفعيل الجهاز العصبي الودي أو لدى إعطاء مشابهات ودية خارجية المنشأ (أي الاستجابات المميزة لمستقبلات ألفا المذكورة في الجدول 9–2). إن أهم تأثيرات حاصرات ألفا غير الاصطفائية هي تلك التي تمارسها على الجهاز القلبي الوعائي: انخفاض في المقوية الوعائية مع انخفاض في كل من الضغط الشرياني والوريدي. ولا توجد تأثيرات قلبية مباشرة ذات أهمية. إلا أن حاصرات ألفا غير الاصطفائية تسبب تسرعاً قلبياً بتوسط منعكس مستقبلات الضغط الناجم عن الهبوط في الضغط الشرياني الوسطي (شكل 6–4). ويمكن لهذا التسرع أن يتفاقم وذلك بسبب حصار مستقبلات α_2 في النهايات العصبية في القلب والتي تخفض في الحالة السوية من حصيلة ما يتم تحريره من نور ابنفرين (شكل 6–3).

إن معاكسة النورابي نفرين هي نتيجة متوقعة لاستعمال هذا المقلد عند مريض يتلقى حاصراً لألفا. ويشير هذا المصطلح إلى انعكاس التأثير على ضغط الدم الذي تمارسه الجرعات المتوسطة أو العالية من الابنفرين وذلك من كونها رافعة للضغط (بتوسط بمستقبلات ألفا) إلى تأثيرات خافضة للضغط (متواسطة بمستقبلات β_2) (الشكل 10–2). ولا نشاهد هذا التأثير لدى استعمال الفنيل افرين أو النور ابنفرين لأن كلاهما مجرد من التأثيرات على مستقبلات β_2.



شكل 10–2: تأثيرات حاصر ألفا (مثل الفنتولامين) على استجابة ضغط الدم للابنفرين والفنيل أفرين. وينعكس تأثير الابنفرين على ضغط الدم الوسطي من تأثير صافي رافع للضغط (استجابة ألفا) إلى تأثير صافي خافض للضغط (تأثير بيتا). أما تأثير الفنيل أفرين فيتعرض للتثبيط ولكن ليس للمعاكس وذلك لأن الفنيل أفرين مقلد ألفا فقط من دون تأثيرات على مستقبلات بيتا.

وتشاهد عملية معاكسة الابنفرين أحياناً كتأثير مفاجئ (لكنه وارد الحدوث) للأدوية التي تسبب حصاراً لألفا وذلك كتأثير جانبي لها (مثل بعض المركبات الفينوثيازينيه، مضادات الهيستامين).

2. **حاصرات ألفا الاصطفائية:** نظراً لأن البرازوسين ومقلداته تقوم بحصر مستقبلات α_1 الوعائية بشكل أكثر فعالية بكثير من حصرها لمستقبلات α_2 الموجودة في النهايات العصبية القلبية الودية، فإن هذه الأدوية تتميز بأن إحداثها لتسرع القلب أقل بكثير من مستقبلات ألفا غير الاطصفائية عندما تقوم هذه الأدوية بتخفيض الضغط الدموي.

E. **الاستعمالات السريرية:**

1. **حاصرات ألفا غير الاصطفائية:** إن لحاصرات ألفا غير الاصطفائية تطبيقات سريرية محدودة. وإن أن يكون لديهم فرط توتر شرياني شديد وانخفاض في حجم الدم وهذا يجب تصحيحه قبل تعريضهم للشدة الجراحية. وعادة ما يستخدم الفينوكسي بنزامين خلال طور التحضير، ويستخدم الفنتولامين أحياناً خلال العمل الجراحي. وإن للفينوكسي بنزامين أيضاً تأثيرات حاصرة لمستقبلات السيروتونين ولهذا نجده مستخدماً أحياناً في الورم السرطاوي Carcinoid tumor؛ كما أن له تأثيرات مضادة لمستقبل الهيستامين H_1 ولهذا فهو يستخدم في داء كثرة الخلايا البدنية Mastocytosis.

إن ارتشاح مقلدات ألفا القوية (مثل النور ابنفرين) قد يؤدي إلى إقفار النسيج وتموته إذا لم تتم معاكسة تأثيراته فوراً؛ حيث أن تسريب المنطقة المصابة بالإقفار بالفنتولامين يستخدم أحياناً لمنع حدوث أذية في النسيج. إن تناول جرعات مفرطة من الأدوية التي يساء استعمالها مثل الأمفيتامين أو الكوكائين أو الفنيل بروبانولامين يمكن أن يؤدي إلى فرط توتر شرياني شديد بسبب تأثيراتها اللا مباشرة المشابهة للودي. وعادة ما يستجيب هذا بشكل جيد لحاصرات ألفا. كما أن الإيقاف المفاجئ للكلونيدين يؤدي إلى فرط توتر شرياني ارتدادي (فصل 11)؛ وغالباً ما تعالج هذه الظاهرة بواسطة الفنتولامين.

تستجيب ظاهرة رينو أحياناً للفينوكسي بنزامين أو الفنتولامين؛ إلا أن كفاءتهما غير موثقة جيداً في معالجة هذه الحالة. كما ويستخدم الفنتولامين أو اليوهمبين عبر الحقن المباشر لإحداث انتصاب في القضيب عند الرجال المصابين بالعنانة.

2. **حاصرات ألفا الاصطفائية:** يستخدم الـ prazosin وغيره من حاصرات α_1 في علاج فرط التوتر الشرياني (انظر الفصل 11). ولقد وجدت حاصرات α_1 الاصطفائية استخداماً متزايداً في علاج صعوبة تدفق البول والوقاية من الاحتباس البولي عند الرجال المصابون بفرط تنسج البروستات.

F. **السمية:** إن أهم التأثيرات السمية لحاصرات ألفا هي عبارة عن مجرد امتدادات لتأثيراتها الحاصرة لمستقبلات ألفا. وإن أهم التأثيرات هي هبوط الضغط الانتصابي وفي حالة الأدوية غير الاصطفائية، تسرع القلب الانعكاسي. كما أن للفنتولامين والتولازولين بعض التأثيرات الموسعة للأوعية مستقبلات ألفا. وفي حالة المرضى المصابين بداء إكليلي فإنه يمكن أن تتحرض هجمة خناق صدر بفعل تسرع القلب. وإن إعطاء أي من هذه الأدوية عن طريق الفم من شأنه أن يحدث غثيان وإقياء. وتترافق الجرعة الأولى من حاصرات α_1 الانتقائية لدى بعض المرضى بهبوط ضغط انتصابي يفوق العادة ولذلك عادة ما تكون الجرعة الأولى صغيرة وتؤخذ مباشرة قبل النوم.

حاصرات بيتا

A. **التصنيف والأنواع والآليات:** إن كل حاصرات بيتا المستعملة سريرياً هي حاصرات دوائية تنافسية. والبروبرانولول هو النمط الرئيسي لها. وعادة ما تصنف هذه الأدوية إلى مجموعات اعتماداً على انتقائيتهما لمستقبلات β_1 أو β_2، فعاليتها المقلدة الجزئية، الفعل المخدر الموضعي، وقابليتها للانحلال في الدسم (جدول 10-2).

1. **الاصطفائية للمستقبل:** إن خاصية الاصطفائية لمستقبلات بيتا$_1$ (حصر β_1 > حصر β_2). في خاصية يتميز بها كل من الأسيبيوتول، الاتينولول، الإزمولول، الميتوبرولول، وعدة حاصرات بيتا أخرى. وقد تعتبر هذه خاصية مفيدة عند معالجتنا لمرضى مصابين بالربو. أما الـ **Butoxamine** فهو حاصر اصطفائي لمستقبلات β_2 ولا يستخدم إلا في الأبحاث. ويعتبر النادولول، البروبرانولول والتيمولول حاصرات بيتا لا انتقائية نمطية.

إن اللابيتالول هو دواء غير اعتيادي يجمع ما بين الفعل الحاصر لبيتا وألفا. إن لهذا الدواء أربعة أشكال مختلفة diastereomers؛ وتتوضع الفعالية الحاصرة لألفا في المثيل المرآتي SR enantiomer في حين تتوضع الفعالية الحاصرة لبيتا في المثيل المرآتي RR. أما المثيلان المرآتيان الآخران (RS وSS) فهما غير فعّالان من الناحية العملية. إن للـ**Carvedilol** مماكبان isomers اثنان؛ أحدهما حاصر لألفا والآخر حاصر غير انتقائي لبيتا.

2. **الفعل المقلد الجزئي:** إن الفعل المقلد الجزئي (الفعالية الذاتية المشابهة للودي) قد تكون مفيدة في علاج المرضى المصابين بالربو وذلك لأنه وحتى لو استخدمنا جرعات أعظمية من هذه الأدوية مثل البندولول، الإسيبيوتول، فإنه سيكون لها (ولو نظرياً) بعض الفعل الموسع للقصبات.

جدول 10-2: خصائص بعض من حاصرات مستقبلات بيتا.

الدواء	الانتقائية	فعل مقلد جزئي	فعل مخدر موضعي	الانحلال في الدسم	نصف عمر التخلص	الجاهزية الحيوية
Acebutolol	β_1	نعم	نعم	منخفض	4-3 سا	%50
Atenolol	β_1	لا	لا	منخفض	9-6 سا	%40
Esmolol	β_1	لا	لا	منخفض	10د	....
Carvedilol[1]	لا يوجد	لا	لا	غير معروف	10-7 سا	%30-%25
Labetalol[1]	لا يوجد	نعم[2]	نعم	متوسط	5 سا	%30
Metoprolol	β_1	لا	نعم	متوسط	4-3 سا	%50
Nadolol	لا يوجد	لا	لا	منخفض	24-14 سا	%33
Pindolol	لا يوجد	نعم[2]	نعم	متوسط	4-3 سا	3%90
Propranolol	لا يوجد	لا	نعم	مرتفع	6-3.5 سا	%30[3]
Timolol	لا يوجد	لا	لا	متوسط	5-4 سا	%50

[1] يحصر أيضاً مستقبلات α_1

[2] تمارس تأثيرات مضاهئة جزئية على مستقبلات β_2

[3] إن الجاهزية الحيوية تعتمد عل الجرعة

وعلى النقيض من ذلك، فإن الحاصرات التامة مثل البروبرانولول يمكن أن تسبب تشنجاً قصبياً شديداً عند المرضى المصابين بأمراض الطرق التنفسية.

مهارة مضافة: الفعل المقلد الجزئي

(القطر القصبي %)

ارسم خطاً بيانياً للعلاقة بين التركيز والاستجابة بين تأثير التراكيز المتزايدة من الـ albuterol على قطر الطرق الهوائية التنفسية (نسبة مئوية من القطر الأعظمي) ومن ثم بوجود تركيز مرتفع من الـ pindolol. وعلى نفس الخط، ارسم المنحنيات الدالة على النسبة المئوية للمستقبلات المرتبطة بالألبيوتيرول وبالبندولول عند كل تركيز. *الجواب في نهاية الفصل.*

3. فعل المخدر الموضعي: إن فعل المخدر الموضعي (الفعل الثابت للغشاء) هو ميزة سيئة عند الاستخدام الموضعي لحاصرات بيتا في العين لأنه يقلل من المنعكسات الحمائية ويزيد من خطر تقرح القرنية. ولا يوجد فعل المخدر الموضعي في التيمولول وعدة حاصرات بيتا أخرى.
4. الحرائك الدوائية: لقد طورت معظم الأدوية للاستخدام المزمن وبالطريق الفموي، إلا أن جاهزيتها الحيوية ومدة تأثيرها تتفاوت بشكل واسع (جدول 10-2). إن الإسمولول هو إستر حاصر لبيتا قصير الأمد وهو يستخدم جهازياً فقط. أما النادولول فهو حاصر بيتا الأطول أمداً. وإن الأسيبيوتولول والأتينولول هما أقل قابلية للانحلال في الدسم من حاصرات بيتا الأقدم وبالتالي فهما أقل دخولاً إلى CNS.

B. التأثيرات والاستعمالات السريرية: يمكن توقع معظم تأثيرات حاصرات بيتا على مستوى الأعضاء انطلاقاً من حصرها لتأثيرات النشاط الودي المتواسطة بمستقبلات بيتا. وإن التطبيقات السريرية لحاصرات بيتا واسعة جداً (جدول 10-3). وإن علاج الزرق مفتوح الزاوية يتضمن عدة مجموعات من الأدوية الذاتية (جدول 10-4). وإن التطبيقات القلبية الوعائية لحاصرات بيتا (وخاصة في ضبط التوتر الشرياني وخناق الصدر واللا نظميات) هامة جداً وشائعة. وإن علاج قصور القلب الاحتقاني المزمن (وليس الحاد) هو تطبيق جديد لحاصرات بيتا وهناك دراسات تشير إلى أن العديد منها (بما فيها اللابيتالول والكارفيديلول) يمكن أن تكون مفيدة عند استخدامها بجرعات منخفضة ومعايرتها بحرص بالغ (فصل 13). ومن غير المؤكد مدى الدور الذي يلعبه الفعل الحاصر لألفا لهذين الدوائيين في هذا المجال، إلا أن حاصرات بيتا الأخرى التي لا تملك أي فعل حاصر لألفا (مثل الميتوبرولول) يبدو أنها ذات فائدة أيضاً. ويعالج ورم القواتم أحياناً بمشاركة الحاصرات المشتركة لألفا وبيتا.

جدول 10-3: التطبيقات السريرية لحاصرات بيتا.

التطبيق	الأدوية	التأثير
فرط التوتر الشرياني	Propranolol, metoprolol, timolol, others	إنقاص النتاج القلبي، وإنقاص إفراز الرينين
خناق الصدر	Propranolol, nadolol, others	إنقاص سرعة القلب وقوة تقلصه
الوقاية من اللا نظميات بعد احتشاء العضلة القلبية	Propranolol, metoprolol, timolol	إنقاص ذاتية كل نواظم القلب
التسرع فوق البطيني	Propranolol, esmolol, acebutolol	إنقاص سرعة النقل في العقدة AV
اعتلال العضلة القلبية الضخامي	Propranolol	تخفيض سرعة تقلص القلب
قصور القلب الاحتقاني	Carvedilol, labetalol, others	الآلية غير معروفة
الشقيقة	Propranolol	وقائياً، الآلية غير مؤكدة
الرجفان العائلي والأنواع الأخرى للرجفان، حالة القلق المرافقة لمواجهة جمهرة من الناس	Propranolol	إنقاص التبدلات التي تمارسها مستقبلات β_2 على النقل العصبي العضلي، وتأثيرات أخرى محتملة على CNS
العاصفة الدرقية، فرط نشاط الدرق	Propranolol	إنقاص سرعة القلب وقابلية توليد اللا نظميات، كما قد توجد آليات أخرى
الزرق[1]	Timolol, others	إنقاص إفراز الخلط المائي

[1] انظر الجدول 10-4 الذي يبين مزيداً من الأدوية المستخدمة في الزرق

(مثل اللا بيتالول)، وخاصة إذا ما كان الورم يفرز كميات ضخمة من الابنفرين إضافة للنورابنفرين.

C. **السمية:** إن التأثيرات القلبية الوعائية هي امتداد لعملية حصر مستقبلات بيتا من قبل هذه الأدوية وتشتمل على بطء القلب، الحصار الأذيني البطيني، وقصور القلب الاحتقاني. كما ويمكن لمرضى الطرق التنفسية أن يتعرضوا لهجمات ربوية شديدة. وإن الأعراض الأولية التي تسبق وتحذر من نقص سكر الدم الناجم عن جرعة مفرطة من الأنسولين مثل تسرع القلب والرجفان والقلق يمكن كلها أن تحجب، كما يقلل من تحريك الغلوكوز من الكبد. تشمل التأثيرات الجانبية على CNS النعاس، التعب، والتبدلات في النوم. ويعتقد أن للأتينولول والنادولول ولعدة حاصرات بيتا أخرى قليلة الانحلال بالدسم تأثيرات أقل حدة على CNS ذلك أنها لا تدخل إلى CNS بسهولة دخول الأدوية الأخرى من هذه المجموعة.

جدول 10-4: الأدوية المستخدمة في الزرق.

المجموعة، الأدوية	الآلية	طرق الاعطاء
المشابهات الكولينية Pilocarpine, carbachol, physostigmine, echothiophate	تقلص العضلة الهدبية، انفتاح الشبكة التربيقية ازدياد الجريان	قطرات أو جل موضعي، شريحة بلاستيكية ذات تحرير بطيء
مقلدات ألفا غير الاصطفائية Epinethrine, dipivefrin	ازدياد الجريان، ربما عبر الأوردة النبية الصلبية	قطرات موضعية
مقلدات α_2 الاصطفائية Apraclonidine, brimonidine	إنقاص إفراز الخلط المائي	قطرات موضعية
حاصرات بيتا Timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol	إنقاص إفراز الخلط المائي من الظهارية الهدبية	قطرات موضعية
المدرات Acetazolamide, dorzolamide	إنقاص إفراز الخلط المائي بسبب عوز شاردة HCO_3^-	فموي (اسيتازولاميد) أو موضعي (دورزولاميد)
البروستاغلاندين $PG\ F_{2\alpha}$ Latanoprost	ازدياد الجريان	قطرات موضعية

قائمة الأدوية

المجموعة	الأدوية الرئيسة	المشابهات الرئيسية	أدوية أخرى هامة
حاصرات ألفا غير اصطفائية	Phenoxybenzamine[1]	Phentolamine	
اصطفائية لألفا₁	Prazosin		Terazosin, doxazosin
اصطفائية لألفا₂	Yohimbine		Rauwolscine
حاصرات بيتا غير اصطفائية	Propranolol	Timolol, nadolol	Carvedilol, labetalol
اصطفائية لبيتا₁	Metoprolol	Atenolol, esmolol	
اصطفائية لبيتا₂	Butoxamine		

[1] مقارنة مع الـ prazosin، فإن الـ phenoxybenzamine اصطفائي لألفا₁ بصورة طفيفة فقط.

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من التأثيرات التالية للإبنفرين ستحصر من قبل الفنتولامين ولكن ليس الميتوبرونول؟
   - (A) تفعيل القلب
   - (B) تقلص العضلات الملساء الشعاعية في القزحية
   - (C) ازدياد الـ cAMP في النسيج الدسم
   - (D) ارتخاء العضلات الملساء للقصبات
   - (E) ارتخاء الرحم
2. إن كلاً من الـ phentolamine والـ tolazoline
   - (A) غير فعالان لدى إعطائها فموياً
   - (B) يحصران كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا
   - (C) يسببان فرط التوتر الشرياني
   - (D) يسببان تسرع القلب
   - (E) يحدثان تشنجاً وغثياناً لدى إعطائهما بجرعات كبيرة
3. يفيد الـ Propranolol في كل الحالات التالية ما عدا
   - (A) خناق الصدر
   - (B) الرجفان العائلي
   - (C) فرط التوتر الشرياني
   - (D) اعتلال العضلة القلبية تحت الأبهري مجهول السبب
   - (E) الحصار الأذيني البطيني الجزئي
4. إن التأثيرات الجانبية التي تحد من استخدام حاصرات المستقبلات الأدرنرجية هي
   - (A) تقبض القصبات الناجم عن حاصرات ألفا
   - (B) قصور القلب الاحتقاني الناجم عن حاصرات بيتا
   - (C) سوء استجابة سكر الدم بسبب حاصرات ألفا
   - (D) ازدياد الضغط داخل العين الناجم عن حاصرات بيتا
   - (E) اضطرابات في النوم بسبب حاصرات ألفا

الأسئلة 5-8: ستتم دراسة أربعة أدوية صنعية جديدة (W، X، Y، Z) للتعرف على تأثيراتها القلبية الوعائية. وأعطيت هذه الأدوية لأربعة جرذان مخدرة فيما يتم تسجيل سرعة القلب ولم يتم إعطاء الحيوان الأول دواء قبل البدء بالتجربة (الشاهد)، أما الثاني فأعطي جرعة فعالة من الـ hexamethonium، والثالث أعطي جرعة فعالة من الأتروبين، والرابع أعطي جرعة فعالة من الفينوكسي بنزامين. وإن محصلة التبدلات الناجمة عن الأدوية الجديدة (وليس الأدوية الحاصرة) سيتم وضعها في الأسئلة التالية.

5. أدى الدواء W ازدياد سرعة القلب عند الحيوان الشاهد، والحيوان المعالج مسبقاً بالأتروبين، والحيوان المعالج مسبقاً بالفينوكسي بنزامين. إلا أنه لم يكن للدواء W اي تأثير على سرعة القلب عند الحيوان المعالجة مسبقاً بالهيكساميثونيوم. إن الدواء W ربما يشبه
(A) Asetylcholine
(B) Edrophonium
(C) Isoproterenol
(D) Nitric oxide
(E) Norepinephrine

6. إن للدواء X التأثيرات المبينة في الجدول

عند الجرذ الذي أعطى	استجابة سرعة القلب للدواء X كانت
لم يعطى علاج مسبق	↓
Hexamethonium	↑
Atropine	↑
Phenoxybenzamine	↑

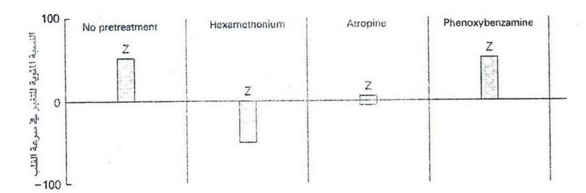
إن الدواء X ربما يشبه
(A) Asetylcholine
(B) Edrophonium
(C) Isoproterenol
(D) Nitric oxide
(E) Norepinephrine

7. إن للدواء Y التأثيرات المبينة في الجدول

عند الجرذ الذي أعطى	استجابة سرعة القلب للدواء Y كانت
لم يعطى علاج مسبق	↑
Hexamethonium	↑
Atropine	↑
Phenoxybenzamine	↑

إن الدواء Y ربما يشبه
(A) Acetylcholine
(B) Edrophonium
(C) Isoproterenol
(D) Nitric oxide
(E) Norepinephrine

8. إن نتائج اختبار الدواء Z مبينة في الشكل



إن الدواء Z ربما يشبه
(A) Acetylcholine
(B) Edrophonium

(C) Isoproterenol
(D) Nitric oxide
(E) Norepinephrine

9. طلب زائر إلى مدينتك صرف دواء فينوكسي بنزامين من وصفة سابقة. وفيما كنت تتصل بطبيبه تذكرت أن الفينوكسي بنزامين يستخدم في علاج كل مما سيأتي ما عدا

(A) الورم السرطاوي
(B) فرط التوتر الشرياني البدئي
(C) داء فرط الخلايا البدينة
(D) ورم القواتم
(E) ظاهرة رينو

10. أي مما يلي يتم حصره لدى أعضاء الفينتولامين؟

(A) بطء القلب الناجم عن الفنيل افرين
(B) توسع القصبات بفعل ابنفرين
(C) الزيادة في قوة تقلص القلب الحادثة بفعل النور ابنفرين
(D) تقبض الحدقة الناجم عن الأستيل كولين
(E) التوسع الوعائي الناجم عن الـ Isoproterenol

11. إن المعالجة المسبقة بالبروبرانولول سوف تحصر أي مم سيأتي؟

(A) تسرع القلب المحدث بالميثاكولين
(B) فرط التوتر الشرياني المحدث بالنيكوتين
(C) بطء القلب المحدث بالنور ابنفرين
(D) توسع الحدقة المحدث بالفنيل افرين
(E) تقبض الحدقة المحدث بالبيلوكاربين

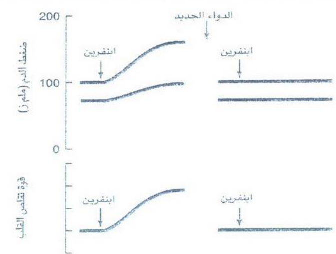
12. تنوي إعطاء مريضك البالغ من العمر 55 عاماً والمصاب بالربو والزرق حاصراً لبيتا. وبالنسبة لحاصرات بيتا فإن

(A) الحرائك الدوائية للإزمولول مناسبة للاستعمال المزمن عن طريق الفم
(B) يحصر الميتوبرولول مستقبلات β_2 انتقائياً
(C) يفتقر النادولول إلى الفعل الحاصر لمستقبلات β_2
(D) البندولول هو حاصر بيتا يملك تأثيراً كبيراً مثبتاً للغشاء (تأثير مخدر موضعي)
(E) يفتقر التميولول إلى تأثيرات المخدر الموضعي التي تتميز بها البروبرانولول

13. أي مما سيأتي يرتبط بشكل تشاركي مع الموقع المحددة؟

(A) أتينولول - مستقبل بيتا
(B) كارفيديلول - مستقبلات بيتا القلبية
(C) لابيتالول - مستقبلات ألفا وبيتا
(D) فينوكسي بنزامين - مستقبل ألفا
(E) بندولول - مستقبل بيتا

14. أعطي دواء جديد إلى حيوان مخدر، وكانت النتائج كما هو مبين أدناه. ولقد أعطيت جرعة كبيرة من الابنفرين قبل وبعد الدواء الجديد بهدف المقارنة. فأي من الأدوية التالية يشبه هذا الدواء الجديد أكثر ما يمكن؟



(A) Atenolol (B) Atropine
(C) Labetalol (D) Phenoxybenzamine
(E) Propranolol

15. تشير أعراض مريضتك البالغة من العمر 38 عاماً إلى ورم القواتم بشكل قوي. ولقد كانت مستويات VMA والميتانفرين في بولها مرتفعة بشكل واضح، إلا أن مستوى النور ابنفرين كان تحت المستوى الطبيعي. ولقد رفضت المريضة تلقي العلاج. وبعد شهر واحد دخلت إلى قسم الإسعاف في مستشفىً محلي مشتكية من صداع شديد وألم في الصدر. ولقد أبدى التصوير وجود نزف تحت عنكبوتي صغير وأشار تخطيط القلب الكهربائي إلى وجود احتشاء عضلة قلبية. وكان ضغط الدم لديها 150/30 وسرعة القلب 150. وكانت تتقيأ ومتجففة. ولقد أعطيت على الفور الفنتولامين وريدياً كما جرى التحضير لتسريب الفينوكسي بنزامين. ولكن بعد عشرة دقائق انخفض ضغط الدم إلى 0/40 ودخلت في صدمة. وكانت القبضات الوعائية عديمة النفع وماتت المريضة بعد 6 ساعات. أي من العبارات التالية يفسر أفضل ما يمكن هذه الاستجابة المضخمة للفنتولامين لدى هذه المريضة؟
(A) لدى المريضة حالة عائلية مرافقة تحد من قدرة الجهاز العصبي الذاتي على التحكم بضغط الدم.
(B) كان لدى المريض انخفاض غير طبيعي في إفراز الكاتيكولامينات من الورم عند دخول المستشفى، لذلك كانت الجرعة المعطاة من الفنتولامين مفرطة جداً.
(C) كان الورم يفرز ابنفرين فقط دون أي نور ابنفرين تقريباً.
(D) لقد انتقل الورم إلى المركز الوعائي المحرك في البصلة السيسائية.

الإجابات

1. إن تقلص العضلات الملساء الشعاعية للحدقة يتم بتوسط مستقبلات ألفا. وكل التأثيرات الأخرى تتواسطها مستقبلات بيتا. الجواب هو (B).
2. تسبب حاصرات ألفا هبوطاً في ضغط الدم وتسرعاً انعكاسياً هاماً في سرعة القلب. وهي لا تملك تأثيرات حاصرة لبيتا إلا أن لها خواص ميستامينية وكولينية ولا تسبب التشنج الوعائي مطلقاً. الجواب هو (D).
3. إن الحصار الأذيني البطيني هو *مضاد استطباب* هام لاستخدام حاصرات بيتا. الجواب هو (E).
4. يمكن أن تسبب حاصرات بيتا تفاقم قصور القلب الاحتقاني.
5. من أجل اكتساب المهارة في حل مثل هذا النمط من الأسئلة، فكر أولاً في أفعال الأدوية الحاصرة المعروفة إن الهيكساميثونيوم يحصر المنعكسات إضافة لحصره التأثير المباشر للنيكوتين. ويحصر الأتروبين التأثيرات الموسكارينيه المباشرة للدواء المجهول (هذا إن كان يملك أياً منها) أو البطء الانعكاسي للقلب عن طريق العصب المبهم. ويحصر الفينوكسي بنزامين فقط التأثيرات المتواسطة بمستقبلات ألفا. وإذا ما تم حصر أو عكس الاستجابة الحاصلة في الحيوان غير المعالج مسبقاً عن طريق استخدام الهيكساميثونيوم، فإن هذه الاستجابة قد تكون انعكاسية وفي هذه الحالة عليك أن تفكر في كل المستقبلات التي تتواسط هذا المنعكس. لقد سبب الدواء W تسرعاً في القلب ثم منع حدوثه بواسطة حصر العقد وبالتالي فهو قد يكون تسرعاً انعكاسياً معاوضاً. ونحن لا تتوفر لدينا معلومات حول احصار بيتا، إلا أن تسرع القلب الانعكاسي لابد وأنه قد تم توسطه عبر مستقبلات بيتا في القلب. إن اثنين من الخيارات قد يسببان تسرعاً انعكاسياً في القلب: الأستيل كولين وأكسيد النتريك. إلا أن تسرع القلب الانعكاسي المحدث بواسطة الأستيل كولين كان سيتم حصره بالأتروبين (الأتروبين يمنع التوسع الوعائي الذي يسبب تسرع القلب) وبالتالي فإن الدواء W يجب أن يكون أكسيد النتريك. والجواب هو (D).
6. يسبب الدواء X بطأ في سرعة القلب، إلا أن هذا التأثير ينعكس إلى تسرع القلب بفعل الهيكساميثونيوم والأتروبين وبالتالي فإن تسرع القلب نجم عن النشاط المبهمي الانعكاسي. كما أن الفينوكسي بنزامين يقوم بعكس بطء القلب إلى تسرع القلب، مما يشير إلى أن مستقبلات ألفا لازمة لإحداث بطء القلب الانعكاسي وإلى أن للدواء X تأثيرات مباشرة مقلدة لمستقبلات بيتا. وإن الخيارات التي تسبب بطء قلب انعكاسي مبهمي ولكن يمكنها أيضاً أن تسبب تسرع قلب مباشر هي محدودة؛ والجواب هو (E).
7. يسبب الدواء Y تسرعاً في القلب لا يتأثر بشكل كبير بأي من الحاصرات، وبالتالي فإن الدواء Y يجب أن يكون له على القلب تأثيراً مباشراً مقلداً لبيتا. الجواب هو (C).
8. يسبب الدواء Z تسرعاً في القلب ثم معاكسته إلى بطء قلب بواسطة الهيكساميثونيوم وتم حصره كلياً بالأتروبين. وهذا يشير إلى أن تسرع القلب هو منعكس يحدث بسبب التوسع الوعائي. يسبب الدواء Z بطء القلب عندما يتم حصر العقد، وهذا يشير إلى أن له أيضاً تأثيراً موسكارينياً مباشراً على القلب.

وهذا يتأكد بقدرة الأتروبين على حصر كل من تسرع القلب وبطء القلب. الجواب (A).

9. إن الفينوكسي بنزامين غير مفيد في فرط التوتر الشرياني الأساسي لأنه يسبب تسرعاً شديد في القلب وهبوط ضغط انتصابي شديد، ويستخدم الدواء في فرط التوتر الشرياني الإنتابي (النوبي)، إلا أن فعاليته في هذا المجال موضع جدل. الجواب هو (B).

10. يسبب الفنيل افرين بطء القلب عبر منعكس مستقبلات الضغط. وإن حصر التأثير المضيق للأوعية لهذا الدواء بواسطة حاصرات مستقبلات ألفا سوف يمنع حدوث بطء القلب هذا. الجواب هو (A).

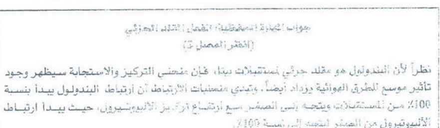
11. إن حاصر بيتا لن يحصر التوتر الشرياني الناجم عن زيادة التوتر الشرياني بفعل النور ابنفرين. وإن هبوط التوتر الشرياني المحدث بالنيكوتين وتوسيع الحدقة المحدث بالفنيل افرين يتم بواسطة مستقبلات ألفا. إن الفيزوستغمين هو مقلد نظير ودي. الجواب هو (A).

12. إن الأزمولول هو حاصر بيتا قصير الأمد يستخدم بالطريق الوريدي فقط. أما النادولول فهو حاصر بيتا غير انتقائي والميتوبرولول هو حاصر انتقائي لمستقبلات β_1. إن التيميولول مفيد في علاج الزرق لأنه لا يخدر القرنية. الجواب هو (E).

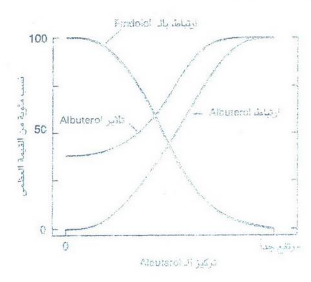
13. إن الفينوكسي بنزامين هو الحاصر الوحيد للمستقبلات الذاتية المستخدم سريرياً والذي يرتبط تشاركياً مع مستقبله. الجواب هو (B).

14. يحصر الدواء الجديد كلاً من التأثيرات التنبيهية للمستقبلات ألفا (ازدياد ضغط الدم الانبساطي والوسطي) والمتواسطة بمستقبلات بيتا (ازدياد قوة تقلص القلب). وبالتالي فإنه يجب أن يكون للدواء كلا التأثيرين الحاصرين لألفا وبيتا. الجواب هو (C).

15. لاحظ أن تحصر المريض أبدى ارتفاعاً كبيراً في الميتانفرين ولكن مع مستويات أخفض من الطبيعي من النور ميتانفرين. وهذا يشير إلى أن الورم ينتج فقط ابنفرين مع القليل أو من دون أي نور ابنفرين (استرجع مستقبلات الابنفرين والنور ابنفرين من الفصل 6). إن مريضاً ذو ورم بهذا النوع قد يحدث لديه استجابة عكس الابنفرين بصورة قسمية بعد إعطائه أي من حاصرات ألفا وهذا يخفض ضغط الدم إلى مستويات الصدمة. وهذا وارد جداً خصوصاً إذا كان حجم الدم منخفضاً. ويعلى الرغم من أن معظم أورام القواتم تنتج مزيجاً من النور ابنفرين والابنفرين، [illegible] في المنشورات الطبية. الجواب هو (C).


جواب المهارة المخططية: الفصل الثالث الجوهري
(الفقرة المصل 5)

نظراً لأن البندولول هو مقلد جزئي لمستقبلات بيتا، فإن منحنى التركيز والاستجابة سيظهر وجود تأثير موسع للطرق الهوائية يزداد أيضاً. وتبدي منحنيات الارتباط أن ارتباط البندولول يبدأ بنسبة 100٪ من المستقبلات ويتجه إلى الصفر مع ارتفاع تركيز الألبيوتيرول، حيث يبدأ ارتباط الألبيوتيرول من الصفر ليتجه إلى نسبة 100٪.



الجزء III : الأدوية القلبية الوعائية



الأدوية المستخدمة في فرط التوتر الشرياني

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تعداد أربعة مجموعات رئيسة لخافضات الضغط وإعطاء أمثلة عن الأدوية في كل مجموعة.
- شرح الاستجابات المعاوضة لكل من المجموعات الرئيسة الأربع من خافضات الضغط.
- تعداد المواقع الرئيسة لعمل حالات الودي مع إعطاء أمثلة عن الأدوية التي تعمل على كل من هذه المواقع.
- تعداد ثلاثة من آليات تأثير الموسعات الوعائية.
- تعداد خافضات الضغط الموسعة للأوعية وشرح تأثيراتها.
- شرح الاختلافات ما بين مثبطي ACE ومضادات الأنجيوتانسين.
- تعداد التأثيرات الضارة الرئيسة للأصناف الرئيسية لخافضات الضغط.
- شرح لماذا تكون بعض المشاركات من خافضات الضغط منطقية ومناسبة حين أن بعضها الآخر غير ذلك.

احفظ التعاريف التالية

جدول 11-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
منعكس مستقبلات الضغط	آلية ذاتية رئيسية من أجل استتباب ضغط الدم: هي تشتمل على معلومات حسية ترد إلى المركز الوعائي المحرك قادمة من الجيب السباتي ومعلومات خارجه output عبر الأعصاب المحركة الودية ونظيرة الودية
مضخة عود التقاط الكاتيكولامين	ناقل موجود في النهاية العصبية مسؤول عن إعادة تدوير recycling النواقل الكاتيكولامينية بعد تحريرها إلى المشبك
مضخة حويصل الكاتيكولامين	ناقل موجود في حويصل التخزين يضخ الأمين amine من السيتوبلاسم إلى الحويصل
أذية العضو الانتهائي	أذية وعائية في القلب أو الكلية أو الشبكية أو الدماغ وعادة ما تنجم عن ارتفاع التوتر الشرياني
فرط التوتر الشرياني الأساسي	فرط توتر شرياني مجهول السبب يدعى أيضاً فرط التوتر الشرياني "البدئي"
الناقل الكاذب	مادة مخزنة في الحويصلات ويتم تحريرها إلى المسافة المشبكية لكنها تفتقر إلى تأثير الناقل الحقيقي
فرط التوتر الشرياني الإسعافي	فرط توتر شرياني متسارع بسبب أذية سريعة لأوعية الأعضاء الانتهائية: وهي حالة إسعافية
هبوط الضغط الانتصابي	هبوط الضغط لدى الوقوف: هبوط ضغط وضعي postural
الحاصر العصبي ما بعد العقدي	دواء يحصر النقل عبر تأثيره على النهاية العصبية قبل المشبكية بعد العقدية
فرط التوتر الشرياني الارتدادي	ارتفاع في ضغط الدم ناجم عن فقدان التأثير الدوائي الخافض للضغط
تسرع قلبي انعكاسي	تسرع قلبي ينجم عن تخفيض ضغط الدم: بتوسط منعكس مستقبلات الضغط
العلاج المتدرج لفرط التوتر الشرياني	الإضافة التدريجية للأدوية على نظام المعالجة الذي يبدأ بدواء واحد (عادة ما يكون مدراً) ومن ثم إضافة الأدوية خطوة خطوة من حال ودي sympatholytic، فموسع وعائي، (أحياناً) مثبط ACE
شال للودي أو حال للودي Sympatho plegic Sympatholytic	دواء ينقص من تأثيرات الجهاز العصبي الودي

المفاهيم

إن خافضات الضغط مرتبة معاً تبعاً للاستطباب السريري وليس تبعاً لنمط المستقبل. وبالتالي فإن الأدوية التي سندرسها في هذه الوحدة مختلفة عن بعضها إلى حد يفوق كثيراً الاختلاف الذي وجدناه في الفصول السابقة التي درسنا فيها الأدوية الذاتية. وتشتمل خافضات الضغط على المدرات، شالات الودي، موسعات الأوعية، ومضادات الأنجيوتانسين (الشكل 11-1).

وتعتمد استراتيجيات علاج ضغط الدم المرتفع على العوامل المحددة للضغط الشرياني (انظر الشكل 6-4). وتشتمل هذه الاستراتيجيات على إنقاص حجم الدم، والفعالية الودية، وتوتر العضلات الملساء، وتركيز الأنجيونسين. ونظراً لوجود منعكس مستقبلات الضغط واستجابة الرينين، فإن الاستجابات الاستتبابية المعاوضة لهذه الأدوية قد تكون ذات أهمية (الجدول 11-2).

وكما هو مبين في الشكل 11-2، فإنه يمكن معاكسة الاستجابات المعاوضة باستعمال حاصرات β أو الرزربين (من أجل تسرع القلب) والمدرات ومضادات الأنجيوتانسين (من أجل احتباس الملح والماء).

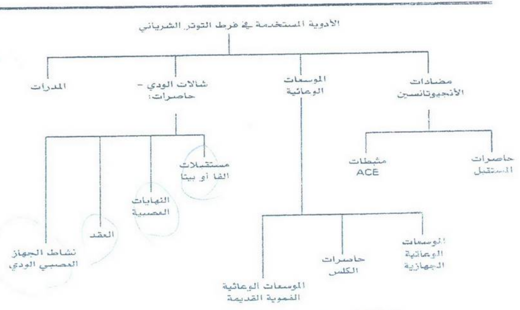
المدرات

ستدرس المدرات بتفصيل أكبر في الفصل15 ولكننا سنذكرها هنا بسبب أهميتها في علاج فرط التوتر الشرياني. تخفض هذه الأدوية من ضغط الدم عبر إنقاصها لحجم الدم وعبر تأثير مباشر موسع للأوعية. وإن أهم المدرات المستخدمة في علاج فرط التوتر الشرياني هي **Thiazides** (مثل هيدروكلوررتيازيد) **ومدرات العروة** (مثل furosemide). وقد تكفي **الثيازيدات** في فرط التوتر الشرياني الطفيف، إلا أن مدرات العروة تستخدم في فرط التوتر الشرياني المتوسط والشديد والخبيث. فإن الاستجابات المعاوضة لتخفيض ضغط الدم بفعل المدرات طفيفة التأثير (الجدول 11-2). وعندما تعطى الثيازيدات فإن التأثير الأعظمي الخافض للضغط نحصل عليه غالباً باستعمالنا لجرعات أخفض من الجرعات المدرة الأعظمية.

شالات الودي

تتداخل شالات الودي على عمل الجهاز الودي بعدة طرق، والنتيجة هي تخفيض واحد أو أكثر مما سيأتي: التوتر الوريدي، سرعة القلب، قوة تقلص القلب، النتاج القلبي، والمقاومة المحيطية الكلية. وإن الاستجابات المعاوضة والتأثيرات الجانبية لبعض هذه الأدوية موضحة في (الجدول 11-2). وتقسم شالات الودي تبعاً للموقع التشريحي لعملها (الشكل 11-3).

A. **الأدوية المحسسه لمستقبلات الضغط:** تقوم قلويدات الفيراترم Veratrum بتحسيس مستقبلات الضغط في الجيب السباتي. وهذا يؤدي إلى انخفاض الفعالية الودية وإلى زيادة في نشاط الجهاز نظير الودي. إن هذه الأدوية تسبب تأثيرات جانبية هامة وقد بطل استعمالها.



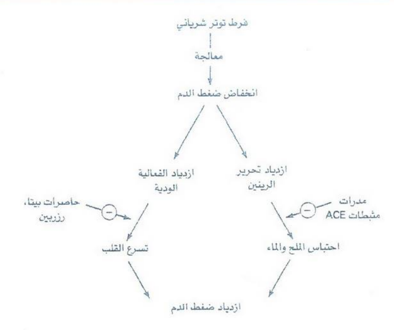
شكل 11-1: تصنيف مجموعات الأدوية المدروسة في هذا الفصل.

جدول 11-2: الاستجابات المعاوضة لبعض خافضات الضغط وبعض تأثيراتها الجانبية.

الصف والدواء	الاستجابات المعاوضة	التأثيرات الجانبية
المدرات Hydrochlorothiazide	طفيفة	نقص بوتاسيوم الدم، فرط شحوم طفيف، فرط حمض البول في الدم، ارتفاع سكر الدم، وهن، ضعف، سوء وظيفة جنسيه.
شالات الودي Clonidine	احتباس الملح والماء	جفاف الفم، فرط توتر شرياني ارتدادي شديد إذا ما تم إيقاف الدواء فجأة
Methyldopa	احتباس الملح والماء	تركين، إيجابية اختبار كومبس، فقر دم انحلالي
حاصرات العقد	احتباس الملح والماء	هبوط ضغط انتصابي، إمساك، رؤية مشوشة،
Reserpine (جرعة منخفضة	طفيفة	سوء وظيفة جنسية، إسهال، احتقان أنفي، تركين، اكتئاب
Guanethidine	احتباس الملح والماء	هبوط ضغط انتصابي، سوء وظيفة جنسية
حاصرات α_1 الاصطفائية	احتباس الملح والماء، تسرع قلب طفيف	هبوط ضغط انتصابي (فقط في الجرعات القليلة الأولى)
حاصرات بيتا	طفيفة	اضطرابات في النوم، تركين، سوء وظيفة جنسية، اضطرابات قلبية، ربو
الموسعات الوعائية Hydralazine	احتباس الملح والماء، تسرع قلب واضح	المتلازمة الشبيهة بالذاب (لكن من دون تأثيرات كلوية)
Minoxidil	احتباس واضح للملح والماء، تسرع قلب واضح جداً	شعرانية، انصباب تاموري
Nifedipine	احتباس طفيف للملح والماء	إمساك، اضطرابات قلبية، تبيغ Flushing
Nitroprusside	احتباس الملح والماء	التسمم بالسيانيد (حيث يتحرر -CN)
مضادات الأنجيوتانسين مثبطات ACE (مثل captopril)	طفيفة	سعال، أذية كلوية فيما لو كان هناك داء كلوي عند المريض، وأذية كلوية عند الجنين
حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II (مثل losartan)	طفيفة	أذية كلوية فيما لو كان هناك داء كلوي عند المريض، وأذية كلوية عند الجنين

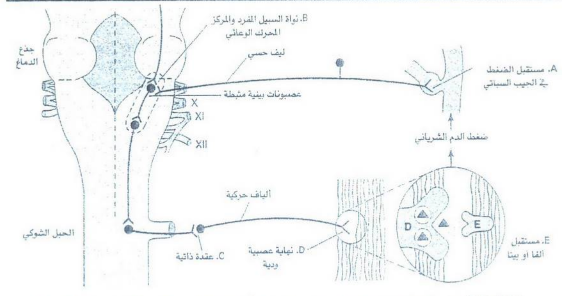
B. **الأدوية المؤثرة على CNS:** إن المقلدات الاصطفائية لمستقبلات ألفا2 (**مثل الكلونيدين والمثيل دوبا**) تسبب تناقصاً في فعالية الجهاز الودي عبر آلية تنطوي على تفعيل مستقبلات α_2 في CNS. وتدخل هذه الأدوية بسهولة إلى CNS بعد إعطائها فموياً. وإن المثيل دوبا هو النمط الرئيسي لهذه الأدوية؛ وهو يتحول إلى مثيل نور ابنفرين في الدماغ. وإن كلاً من الكلونيدين والمثيل دوبا يخفضان ضغط الدم عبر إنقاص النتاج القلبي، والمقاومة الوعائية، أو كلاهما معاً. وإن استجابة المعاوضة الرئيسية هي احتباس الملح والماء. وإن الإيقاف المفاجئ للكلونيدين يسبب فرط توتر شرياني ارتدادي، والذي قد يكون شديداً جداً. ويمكن السيطرة على هذا الازدياد الارتدادي في ضغط الدم عبر إعادة إعطاء الكلونيدين أو إعطاء حاصرات ألفا مثل الفنتولامين. ويسبب المثيل دوبا أحياناً تأثيرات سمية مناعية دموية يمكن كشفها بداية عبر كشف التصاق كريات الدم الحمراء في أنبوب الاختبار (إيجابية اختبار كومبس) وهذا يترقى عند بعض المرضى إلى حدوث فقر دم انحلالي. وإن كلا الدوائين يمكن أن يسبب حدوث التركين ولكن مثيل دوبا أقوى في ذلك.

C. **الأدوية الحاصرة للعقد:** إن الحاصرات النيكوتينيه التي تعمل على العقد (مثل trimethaphan) فعالة جداً إلا أن لها تأثيرات جانبية شديدة ولذلك فقد بطل استعمالها في هذه الأيام. إن **الهيكساميثونيوم والتراي ميثافان** دواءان خافضان للضغط قويان جداً. وإن الاستجابة المعاوضة الرئيسية هي احتباس الملح. وتعكس التأثيرات السمية عملية حصر الجهاز نظير الودي (تشوش رؤية، إمساك، صعوبة تبول، سوء وظيفة جنسية) وحصر الجهاز الودي (سوء وظيفة جنسية، هبوط ضغط انتصابي).



الشكل 11-2: الاستجابات المعاوضة لانخفاض ضغط الدم عند معالجة فرط التوتر الشرياني. إن الأسهم ذات الإشارات السالبة تدل على الأدوية المستخدمة للتقليل من الاستجابات المعاوضة.

D. **حاصرات النهايات العصبية الودية بعد العقدية:** إن الأدوية تستنفذ النهايات العصبية الأدرنرجية من مخزونها من النور ابنفرين (مثل **الرزربين**) أو التي تستنفذ وتحصر تحرر هذا المخزون (مثل **الغوانيثيدين**) يمكنها أن تخفض ضغط الدم. وإن أهم استجابة معاوضة هي احتباس الملح. وبالجرعات العالية يكون كلاً من الرزربين والغوانيثيدين فعالان جداً إلا أنهما كثيراً ما يسببان تأثيرات جانبية. ولازال الرزربين يستخدم أحياناً بجرعات منخفضة وكمساعد لأدوية أخرى. أما الفوانيثيدين فهو نادراً ما يستخدم في يومنا هذا. ويدخل الرزربين بسهولة إلى CNS، أما الغوانيثيدين فلا. وإن لكلا الدوائين مدة تأثير طويلة (أيام إلى أسابيع). وإن أخطر تأثير سمي للرزربين هو الاكتئاب السلوكي، والذي قد يستلزم إيقاف الدواء. إن أهم



الشكل 11-3: القوس الانعكاسي لمستقبلات الضغط ومواقع عمل الأدوية الشالة للودي. تشير الأحرف من A-E إلى مواقع عمل المجموعات الفرعية لشالات الودي.

التأثيرات السمية للغوانيثيدين هي هبوط الضغط الانتصابي وسوء الوظيفة الجنسية. يتطلب الغوانيثيدين مضخمة عود التقاط الكاتيكولامين (الالتقاط -1 انظر الشكل 6-2) حتى يصل إلى مكان عمله الواقع داخل الخلية. ولذلك فإن الأدوية التي تثبط هذه المضخة (مثل الكوكائين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات) سوف تتداخل مع عمل الغوانيثيدين.

إن مثبطات MAO ذات أهمية في فرط التوتر الشرياني لأنها تسبب تشكل ناقل كاذب (octopamine) في النهايات العصبية الودية بعد العقدية وتخفض من ضغط الدم. يتم تخزين الأوكتوبامين في الحويصلات الأدرنرجية وهذا يترافق مع تناقص كميات النور ابنفرين الموجودة في كل حويصل. ويقوم كمون الفعل العصبي الطبيعي بتحرير هذا الناقل الكاذب الضعيف جنباً إلى جنب مع النور ابنفرين، وهذا ينجم عنه تناقص في الاستجابات الوعائية والقلبية. إلا أن الجرعات الكبيرة من المشابهات الودية غير المباشرة (مثل التيرامين الموجودة في الأطعمة المخمرة) يمكن أن تسبب تحرراً لكميات كبيرة من النور ابنفرين المخزن وهذا يؤدي إلى هجمة ارتفاع توتر شرياني. ونظراً لهذا الخطر ولتوافر أدوية أفضل من مثبطات MAO فإنها لم تعد تستخدم في فرط التوتر الشرياني. إلا أنها لازالت تستخدم في علاج الحالات الشديدة من الاكتئاب.

E. حاصرات المستقبلات الأدرنرجية: إن الحاصرات الاصطفائية لمستقبلات ألفا 1 (مثل البرازوسين) وحاصرات بيتا (مثل البروبرانولول) من خافضات الضغط الفعالة. وتقوم حاصرات ألفا 1 بتخفيف المقاومة الوعائية والعود الوريدي. أما حاصرات ألفا غير الاصطفائية (فنتولامين، فينوكسي بنزامين) فهي غير مفيدة في علاج فرط التوتر الشرياني المزمن وذلك يعود للاستجابات المعاوضة الشديدة وخاصة تسرع القلب. وإن الحاصرات الاصطفائية لمستقبلات ألفا 1 ليس لها تقريباً التأثيرات الجانبية الشديدة التي تسببها حاصرات ألفا غير الاصطفائية وشالات الودي العاملة على النهايات العصبية بعد العقدية.

تقوم حاصرات بيتا في بداية إعطائها بإحداث انخفاض في نتاج القلب، إلا أنها وبعد أيام قليلة تقوم أيضاً بتخفيض المقاومة الوعائية. إن هذا التأثير الأخير قد ينجم عن انخفاض مستويات الأنجيوتانسين (حيث أن حاصرات بيتا تقوم بإنقاص تحرر الرينين من الكلية). وإن حاصرات بيتا هي من بين أكثر خافضات الضغط استخداماً. ويترافق استعمال حاصرات بيتا مع ارتفاع طفيف في تركيز LDL وثلاثيات الغليسيريد وتناقص مستويات HDL في البلازما. التأثيرات الجانبية الأخرى التي يمكن أن تحدث فهي مذكورة في الجدول 11-2.

الموسعات الوعائية

إن الأدوية التي توسع الأوعية الدموية عبر تأثيرها المباشر على الخلايا العضلية عبر آليات غير ذاتية تفيد علاج العديد من مرضى ارتفاع التوتر الشرياني. وهناك ثلاثة آليات رئيسية تعمل بواسطتها الموسعات الوعائية: تحرر أكسيد النتريك، فتح قنوات البوتاسيوم (وهذا يؤدي إلى فرط استقطاب)، وحصر قنوات الكلسيوم (الجدول 11-3). ولبعض هذه الموسعات استجابات معاوضة واضحة الأثر (خاصة الهيدرالازين والمينوكسيديل) وهي تشمل احتباس الملح وتسرع القلب (جدول 11-2).

A. Hydralazine وMinoxidil: لهذين الموسعين الوعائيين القديمين تأثيراً على الشرينات يفوق تأثيرها على الأوردة. وهي فعالة بعد إعطائها فموياً ومناسبة للمعالجة المزمنة. ويبدو إن الهيدرالازين يعمل عبر تحريره لأكسيد النتريك إلا أنه نادراً ما يستخدم بجرعات عالية بسبب تأثيراته الجانبية وهذا ما يحدد من كفاءته. وتشمل تأثيراته الجانبية على الاستجابات المعاوضة (تسرع القلب، احتباس الملح والماء: جدول 11-2)، والذأب الحمامي الدوائي والذي يتراجع بعد إيقاف الدواء. لكن هذه التأثيرات غير شائعة عندما لا تتجاوز جرعته 200 ملغ/يوم.

أما المينوكسيديل فهو ذو كفاءة عالية وبالتالي فهو يدخر لعلاج ارتفاع التوتر الشرياني الشديد. إن المينوكسيديل عبارة عن طليعة دواء Prodrug؛ وإن مستقبله (سلفات المينوكسيديل) هو عبارة عن فاتح لقناة البوتاسيوم ويسبب حدوث فرط استقطاب وارتخاء العضلات الملساء للأوعية. إن التأثيرات الجانبية للمينوكسيديل تشتمل على حدوث استجابات معاوضة شديدة (الجدول 11-2، الشكل 11-2)، شعرانية، واضطرابات في التامور.

جدول 11-3: آليات عمل الموسعات الوعائية.

الآلية	أمثلة
تحرر أكسيد النتريك	نتروبروسايد، هيدرالازين
فرط استقطاب العضلات الملساء عبر ازدياد النفوذية للبوتاسيوم	مستقلب المينوكسيديل (سلفات المينوكسيديل)، ديازوكسيد
إنقاص دخول الكلسيوم	فيراباميل، دلتيازم، نيفيديبين

B. حاصرات قنوات الكلسيوم: إن حاصرات أقنية الكلسيوم (مثل النيفيدبين، والفيراباميل، والدلتيازم) هي موسعات وعائية فعالة عندما يعطى فمويا كما أنها مناسبة للاستعمال المزمن في علاج فرط التوتر الشرياني بأي شدة كان. كما تتوفر أيضاً العديد من مركبات الداي هيدروبيريدين المقلدة للنيفيدبين. ونظراً لأن لحاصرات أقنية الكلس استجابات معاوضة أقل فإنها تفضل على الهيدرالازين والمينوكسيديل. ولقد درست آلية تأثيرها وتأثيراتها الجانبية بتفصيل أكبر في الفصل 12.

C. Nitroprusside و Diazoxide: تستخدم هذه الموسعات الوعائية الجهازية في الحالات الاسعافية لارتفاع ضغط الدم. وإن النتروبروسايد هو دواء قصير مدة التأثير (تبلغ مدة تأثيره بضعة دقائق) ويجب أن يتم تسريبه بشكل مستمر. وتشتمل آلية عمل الدواء على تحرير أكسيد النتريك (من جزئي الدواء نفسه وليس من البطانة الوعائية)، وهذا يحفز الغوانيليل سيكلاز ويزيد تركيز cGMP في العضلات الملساء. وتشتمل التأثيرات الجانبية للنتروبروساند على هبوط الضغط، تسرع القلب، وفي حال استمر تسريبه على مدى عدة أيام فإنه يحدث تراكم لشوارد السيانيد أو الثيوسيانات في الدم.

يعطى diazoxide كدفعات وريدية وتبلغ مدة تأثيره عدة ساعات. ويقوم الديازوكساند بفتح أقنية البوتاسيوم مما يؤدي إلى فرط استقطاب وارتخاء العضلات الملساء. كما ينقص هذا الدواء أيضاً من تحرر الأنسولين ويمكن استخدامه لعلاج نقص سكر الدم الناجم عن الأورام المفرزة للأنسولين. وتشتمل التأثيرات الجانبية للديازوكساند على هبوط الضغط، فرط سكر الدم، واحتباس الملح والماء.

مضادات الأنجيوتانسين

إن المجموعتان الرئيسيتان لمضادات الأنجيوتانسين هما مثبطات ACE وحاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II. وإن مثبطات ACE (مثل الكابتوبريل) هي المجموعة الأكثر استخداماً، وتقوم مثبطات ACE بتثبيط الأنزيم الذي يعرف بعدة أسماء هي الأنزيم المحول للأنجيوتانسين، كينيناز II، وببتيديل داي ببتيداز. والنتيجة هي تناقص المستويات الدموية من الأنجيوتانسين II والألدوستيرون وربما ازدياد في الموسعات الوعائية داخلية المنشأ من عائلة الكينين (براداي كينين: شكل 11-4). وتتميز مثبطات ACE بمعدل منخفض لحدوث التأثيرات الجانبية الخطيرة عندما تعطى بالجرعات العادية والاستجابات المعاوضة التي تحدث مع إعطائها طفيفة الأثر (جدول 11-2). وتشتمل التأثيرات الجانبية لمثبطات ACE على السعال (عند 30٪ من المرضى)، أذية مرضية عند بعض المرضى المصابين مسبقاً بداء في الأوعية الكلوية (على الرغم من أن هذه الأدوية تحمي كلية المريض السكري)، وأذية كلوية عند الجنين. ويعتبر استخدام هذه الأدوية مضاد استطباب مطلق عند الحامل.

أما المجموعة الثانية من مضادات الأنجيوتانسين وهي حاصرات المستقبل، فتشملها الأدوية الفعالة فموياً وهي الـ losartan ومقلداته العديدة إضافة إلى دواء جهازي أقدم منها هو saralasin والذي يثبط تنافسياً الأنجيوتانسين II عند مستقبله AT_1 (إن السارالازين هو مقلد جزئي وهو يستخدم فقط في الأبحاث). أما اللوسارتان والفالسارتان والكانديسارتان وغيرها من المقلدات فيبدو أن لها فعالية في تخفيض الضغط تماثل فعالية مثبطات ACE كما أنها تتميز عنها بأن إحداثها للسعال أقل بكثير. إلا أنها تسبب تأثيرات سامة على كلية الجنين تشبه تأثيرات مثبطات ACE وبذلك فإن استخدامها في الحمل مضاد استطباب.

براداي كينين
(موسع وعائي فعال)
انجيوتنسن I
(ببتيد عشاري غير فعال)
الأنزيم القالب للأنجيوتنسن
مثبطات ACE
مستقلبات غير فعالة
انجيوتنسن II
(مقبض وعائي فعال)
حاصرات المستقبل AT_1
المستقبل AT_1

الشكل 11-4: تأثيرات مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين وحاصرات المستقبل AT_1. إن الأنزيم مسؤول عن تفعيل الأنجيوتانسين عبر تحويل الأنجيوتانسين I إلى أنجيوتانسين II وعن تثبيط البراداي كينين وهو موسع وعائي يوجد بصورة طبيعية بتراكيز منخفضة جداً. وبذلك فإن حصر الأنزيم يقلل من تركيز المقبض الوعائي ويزيد من تركيز الموسع الوعائي. أما حاصرات المستقبل AT_1 فهي تفتقر إلى التأثير على مستويات البراداي كينين وهذا ما يفسر قلة حدوث السعال لدى إعطاء هذه الأدوية

تخفض هذه الأدوية من مستويات الألدوسترون (لأن الأنجيوتانسين هو من أهم منبهات تحرير الألدوسترون) وتسبب احتباس البوتاسيوم. ويمكن أن يكون تراكم البوتاسيوم كبيراً، وخاصة إذا ما كان لدى المريض سوء وظيفة كلوية، أو كان يتناول غذاءً كثير البوتاسيوم، أو يأخذ أدوية أخرى تعمل على حفظ البوتاسيوم مثل المدرات "الحافظة للبوتاسيوم". ويمكن أن تصل تراكيز البوتاسيوم إلى مستويات سامة في مثل هذه الظروف.

مهارة حفظية: الاستجابات المعاوضة لخافضات الضغط
(انظر الفصل6)

سوف نلاحظ حدوث استجابات قلبية وكلوية لدى استخدامنا للهيدرالازين، بجرعات متوسطة لمدة عدة أسابيع. والمطلوب هو التحديد الدقيق للآليات والبنى المسؤولة عن هذه الاستجابات. *الجواب في آخر هذا الفصل.*

الاستعمالات السريرية لخافضات الضغط

A . **"المعالجة المتدرجة" Stepped care**: إن معالجة فرط التوتر الشرياني عملية معقدة لأن هذا المرض يبقى لا عرضياً حتى مرحلة متقدمة جداً ولأن الأدوية المستخدمة مكلفة وتسبب في بعض الأحيان استجابات معاوضة هامة وتأثيرات جانبية معتبرة. إلا أنه يمكننا أن نخفض التأثيرات الجانبية وجعل الاستجابات المعاوضة في حدها الأدنى عبر استخدام عدة أدوية بجرعات منخفضة. وعادة ما تستخدم هذه الطريقة عند مرضى فرط التوتر الشرياني الشديد. وعادة ما يتم إضافة الأدوية إلى النظام العلاجي للمريض بصورة متدرجة حيث يتم اختيار الدواء الذي تتم إضافته من مجموعة مختلفة حتى تتحقق السيطرة على ضغط الدم. وتشتمل الخطوات الاعتيادية على (1) التغييرات على نمط الحياة مثل تحديد كمية الملح المتناولة وتخفيض الوزن (2) المدرات (3) شالات الودي (4) الموسعات الوعائية (5) مثبطات ACE. إن قدرة الأدوية في الخطوتين 2 و3 للسيطرة على الاستجابات المعاوضة المحدثة بالأدوية الأخرى يجب أن تتم ملاحظتها (مثلاً يخفض البروبرانولول من تسرع القلب المحدث بالهيدرالازين). ولذلك، فإن الجمع العقلاني للأدوية يعمل على إنقاص التأثيرات الجانبية إلى أدنى حد وفي نفس الوقت يجمع لنا كل التأثيرات العلاجية المفيدة بل حتى أننا قد نحصل على تأثيرات علاجية تفوق في فائدتها مجرد الجمع بين تأثيرات هذه الأدوية.

B . **المعالجة بدواء وحيد**: لقد وجدت الدراسات السريرية الكبيرة إن العديد من المرضى يستجيبون بشكل جيد على دواء واحد (مثل حاصرة قناة الكلس، أو حاصر ألفا₁). ولقد أصبحت هذه الطريقة في معالجة فرط التوتر الخفيف والمتوسط أكثر شعبية من طريقة المعالجة المتدرجة وذلك بسبب بساطتها والتزام المريض بها أكثر والانخفاض النسبي للتأثيرات الجانبية (عند استخدام الأدوية الحديثة).

C . **العمر والعرق Ethnicity**: يستجيب المرضى المسنون من كل الأعراق إلى المدرات وحاصرات بيتا بشكل أفضل من مثبطات ACE. كما ويستجيب السود من كل الأعمار إلى المدرات وحاصرات قنوات الكلسيوم بشكل أفضل من استجابتهم إلى مثبطات ACE.

D . **فرط التوتر الشرياني الخبيث**: إن فرط التوتر الشرياني الخبيث هو طور متسارع لفرط التوتر الشرياني الشديد مترافقاً مع الارتفاع المستمر لضغط الدم والترقي المتسارع لأذية الأوعية والأعضاء الانتهائية. ويمكن أن يدلنا على هذه الحالة حدوث تدهور في الوظيفة الكلوية، أو اعتلال دماغي، أو نزوف في الشبكية أو خناق صدر، سكتة دماغية، أو احتشاء عضلة قلبية. ويجب اعتبار فرط التوتر الشرياني الخبيث حالة إسعافية ومعالجتها إسعافياً في المستشفى. وتستخدم الموسعات الوعائية القوية (نتروبروسايد أو ديازوكسايد) بالاشتراك مع المدرات (فيوروسمايد) وحاصرات بيتا لتخفيض ضغط الدم فوراً إلى المجال 140-160/ 110-90 ملم ز (خلال ساعات قليلة). ومن ثم يصار إلى تخفيض ضغط الدم إلى مستويات أدنى ولكن ببطء أكبر.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. ويجب معرفة المتغايرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

المجموعات	الأنماط الرئيسية	المشابهات الرئيسة	أدوية هامة أخرى
. المدرات	الثيازيدات أومدرات العروة، انظر الفصل 15		
. شالات الودي			
محسسات الجيب السباتي	فلويدات الفيرا تروم (بطل استخدامها)		
الأدوية المؤثرة على CNS	Clonidine, methyldopa		
حاصرات العقد	Hexamethonium		Trimethaphan
حاصرات العصبون ما بعد العقدة	Reserpine, guanethidine		
حاصرات المستقبل	Prazosin, propranolol	انظر الفصل 10	
. الموسعات الوعائية	Hydralazine, nifedipine, nitroprusside	Minoxidil, verapamil, diazoxide	
. مضادات الأنجيوتنسن	Captopril		Enalapril، وغيرها
. حاصرات مستقبل الأنجيوتنسن II	Losartan		Valsartan، saralasin، وغيرها

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. صديقك يعاني من ارتفاع شديد جداً في ضغط الدم، وقد سألك عن دواء يريد طبيبه أن يصفه له. ولقد أخبر الطبيب صديقك بأن هذا الدواء يترافق مع تسرع في القلب واحتباس السوائل (قد يكون شديداً) وازدياد في نمو الشعر. أي مما سيأتي هو الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون هو الدواء الذي وصفه صديقك؟
   (A) Captopril (B) Guanethidine
   (C) Minoxidil (D) Prazosin
   (E) Propranolol

2. لقد أخبرتك عائلة المريض بأنه كان مكتئباً بسبب فرط التوتر الشرياني. كل مما سيأتي يمكن أن يسبب تباطؤ سرعة القلب ما عدا
   (A) Clonidine (B) Guanethidine
   (C) Hydralazine (D) Propranolol
   (E) Reserpine

3. لدى مقارنة المثيل دوبا مع الغوانيثيدين، فأي من العبارات التالية صحيح؟
   (A) إن الغوانيثيدين (ولكن ليس المثيل دوبا) يسبب احتباس الملح والماء إذا ما استخدم بمفرده
   (B) يسبب الغوانيثيدين تأثيرات جانبية أقل على CNS (مثل التركين) مما يسببه المثيل دوبا.
   (C) يسبب الغوانيثيدين تأثيرات جانبية مناعية (مثل فقر الدم الانحلالي) أكثر من المثيل دوبا.
   (D) إن الغوانيثيدين أقل كفاءة من المثيل دوبا في معالجة فرط التوتر الشرياني الشديد
   (E) يسبب المثيل دوبا هبوط ضغط انتصابي أكثر من الغوانيثيدين.

4. أي مما سيأتي هي من مميزات الكابتوبريل والإينالابريل؟
   (A) يحصر الأنجيوتانسين II عند مستقبله بشكل تنافسي
   (B) يقلل من تركيز الأنجيوتانسين II في الدم
   (C) يقلل تركيز الرينين في الدم
   (D) يزيد من الصوديوم ويقلل من البوتاسيوم في الدم
   (E) يقلل من الصوديوم ويزيد من البوتاسيوم في البول

5. تم قبول مريض إلى قسم أمراض الدم لإصابته بفقر دم انحلالي متوسط الشدة. وبعد إجراء الدراسات الشاملة، فإن الشيء الوحيد الإيجابي كان قصة استعمال خافض ضغط لمدة عدة شهور إن السبيل الأكثر احتمالاً لهذا الاضطراب الدموي هو

Atenolol (A)
Captopril (B)
Hydralazine (C)
Methyldopa (D)
Minoxidil (E)

6. إن هبوط الضغط الانتصابي هو تأثير جانبي شائع لأي من الأدوية التالية؟
(A) مثبطات ACE
(B) حاصرات مستقبل ألفا
(C) موسعات الشرينات
(D) حاصرات مستقبلات بيتا1 الاصطفائية
(E) حاصرات مستقبلات بيتا غير الاصطفائية

7. جاءك زائر من مدينة أخرى إلى عيادتك مشتكياً من سعال مستمر. وهو يعاني من الداء الشعري وفرط التوتر الشرياني ولقد بدأ باستخدام خافض ضغط مختلف منذ مدة وجيزة.
إن السبب الأكثر احتمالاً لهذا السعال هو
Enalapril (A)
Losartan (B)
Minoxidil (C)
Propranolol (D)
Verapamil (E)

8. أي مما سيأتي هو تأثير مهم للدواء المذكور؟
(A) التسمم بالسيانيد لدى استخدام الهيدرالازين
(B) فرط سكر الدم مع استخدام الديازوكسايد
(C) الذأب الحمامي باستخدام النتروبروسايد
(D) اضطرابات في التامور مع استخدام الفيراباميل
(E) انخفاض نتاج القلب أو حصار أذيني بطيني مع استخدام المينوكسيديل

9. تبدي المقارنة بين البرازوسين والبروبرانولول أن
(A) كلاهما يخفض نتاج القلب
(B) كلاهما يخفض إفراز الرينين
(C) كلاهما يزيد سرعة القلب
(D) كلاهما يزيد الفعالية الودية
(E) كلاهما يسببان هبوط ضغط انتصابي

10. إن الرزربين هو قلويد مشتق من جذور *Rauwolfia serpentina*. وهو
(A) يمكن أن يستخدم للسيطرة على فرط سكر الدم
(B) يمكن أن يسبب اكتئاباً شديداً
(C) يمكن أن يقلل من مفرزات وحركة السبيل المعدي المعوي
(D) ليس له أي تأثيرات قلبية
(E) غالباً ما يسبب ازدياد انعكاسي في سرعة القلب

11. أي مما سيأتي يستخدم في ارتفاع التوتر الشرياني الشديد الإسعافي، وذو مدة تأثير قصيرة، ويجب أن يستخدم بالتسريب الوريدي؟
Captopril (A) Cocaine (B)
Diazoxide (C) Guanethidine (D)
Hydralazine (E) Minoxidil (F)
Nifedipine (G) Nitroprusside (H)
Propranolol (I) Propranolol (J)
Reserpine (K) Vesamicol (L)

12. أي مما سيأتي ليس طليعة دواء يعمل عبر فتحه لأقنية البوتاسيوم؟
Captopril (A) Cocaine (B)
Diazoxide (C) Guanethidine (D)
Hydralazine (E) Minoxidil (F)

(G) Nifedipine
(H) Nitroprusside
(I) Prazosin
(J) Propranolol
(K) Reserpine
(L) Vesamicol

13. أي مما سيأتي هو حاصر للنهاية العصبية بعد العقدية وليس له تأثيرات مهمة على CNS؟
(A) Captopril
(B) Cocaine
(C) Diazoxide
(D) Guanethidine
(E) Hydralazine
(F) Minoxidil
(G) Nifedipine
(H) Nitroprusside
(I) Propranolol
(J) Propranolol
(K) Reserpine
(L) Vesamicol

توجيهات: قم باختيار خيار واحد يوافق أكثر ما يمكن العبارة المرقمة. يمكن لكل اختيار أن يتم اختياره مرة أو أكثر أو أن لا يتم اختياره مطلقاً.

الأسئلة 14-15:

(A) Captopril
(B) Cocaine
(C) Diazoxide
(D) Guanethidine
(E) Hydralazine
(F) Minoxidil
(G) Nifedipine
(H) Nitroprusside
(I) Prazosin
(J) Propranolol
(K) Reserpine
(L) Vesamicol

14. دواء يمكن أن يسبب أذية كلوية عند الجنين فيما لو أعطي أثناء الحمل
15. دواء يتداخل مع عمل الفوانيثيدين

الإجابات

1. إن تسرع القلب الملحوظ واحتباس السوائل هما استجابتان معاوضتان عادة ما يشاهدان عند استخدام الموسعات الوعائية القوية. وإن حقيقة أن الدواء المجهول يزيد أيضاً من نمو الشعر تشير بقوة إلى أنه المينوكسيديل. الجواب هو (C).

2. باستثناء حاصرات ألفا، فإن استخدام أي من شالات الودي بجرعات كافية من شأنه أن يسبب بطأ في القلب. وعلى النقيض من ذلك فإن أي موسع وعائي يمكنه أن يسبب تسرعاً في القلب ولن يسبب بأي حال من الأحوال تباطؤاً في القلب اللهم إلا إذا كان أيضاً شالاً للودي أو حاصراً لأقنية الكلسيوم. الجواب هو (C).

3. يسبب الفوانيثيدين العديد من التأثيرات الجانبية المحيطية إلا أنه يتوزع بشكل ضعيف إلى داخل CNS مما يجعله بريء نسبياً من التأثيرات على CNS. الجواب هو (B).

4. تعمل مثبطات الأنزيم القالب هذه على الأنزيم، وليس على مستقبل الأنجيوتانسين. ويمكن لمستوى الرينين في البلازما أن يرتفع نتيجة للاستجابة المعاوضة لانخفاض الأنجيوتانسين II. الجواب هو (B).

5. إن المثيل دوبا هو الوحيد من بين خافضات الضغط الذي يترافق مع فقر دم انحلالي (عادة ما يسبق بإيجابية اختبار كومبس). كما يترافق الهيدرالازين أيضاً مع تأثيرات سمية مناعية ذاتية autoimmune، إلا أنها تأخذ شكل المتلازمة الشبيهة بالذأب وما يصاحبها من طفح الفراشة، حمى، آلام عضلية ومفصلية، وأضداد النوى. الجواب هو (D).

6. عادة ما ينجم هبوط الضغط الانتصابي عن التجمع الوريدي. ويمكن منع حدوث التجمع الوريدي بتفعيل مستقبلات ألفا. الجواب هو (**B**).

7. إن السعال المزمن هو من التأثيرات الجانبية الشائعة لمثبطات ACE. ويمكن التخفيف من حدوثه لو سبقت هذه الأدوية باستخدام الأسبرين. ومن الشائع جداً استخدام هذه الأدوية في الداء السكري. أما حاصرات الأنجيوتنسين II مثل اللوسارتان والفالسارتان فإن إحداثها للسعال أقل بكثير من مثبطات ACE إلا أنها تسبب أذية كلوية عند الجنين. الجواب هو (**A**).

8. يمكن للديازوكسايد أن يسبب فرط سكر الدم. وهو يستخدم أحياناً لعلاج نقص سكر الدم وذلك كونه يثبط تحرر الأنسولين. الجواب هو (**B**).

9. يمكن للبروبرانولول (ولكن ليس البرازوسين) أن يخفض نتاج القلب. ويمكن للبرازوسين أن يزيد من إفراز الرينين (وهي استجابة معاوضة)، إلا أن حاصرات بيتا تثبط من إفرازه عبر الكلية. ويمكن لكلا الدوائين عبر تخفيضهما لضغط الدم أن يزيدا من الفعالية الودية المركزية (وهي استجابة معاوضة). ولا يسبب البروبرانولول هبوط ضغط انتصابي. الجواب هو (**D**).

10. لا يفيد الرزربين في فرط سكر الدم. ولا يسبب تسرع قلب انعكاسي لأنه يقلل من تحرر الناقل الودي في القلب والأوعية. ويمكن لهذا الدواء أن يسبب اكتئاباً شديداً وميول انتحارية. الجواب هو (**B**).

11. إن الديازوكسانيد والنتروبروسايد و(نادراً) النيفيدبين هي الأدوية المستخدمة في الحالات الإسعافية لفرط التوتر الشرياني من بين أدوية القائمة. وإن للديازوكسايد مدة تأثير طويلة وهو يعطى عن طريق حقن متقطعة وليس تسريباً. أما النيفيدبين فهو يعطى دائماً تقريباً عن طريق الفم. الجواب هو (**H**).

12. إن الديازوكسايد كما ذكرنا هو فاتح لأقنية البوتاسيوم. كما أن سلفات المينوكسيديل (وهو مستقلب للمينوكسيديل) يعمل أيضاً عبر هذه الآلية. والجواب هو (**C**).

13. إن كلاً من الرزربين والغوانيثيدين من شالات الودي التي تعمل على النهاية العصبية الودية بعد العقدية. ويدخل الرزربين إلى CNS بسهولة ويسبب تأثيرات سمية هامة على CNS. أما الغوانيثيدين فهو ذو قطبية عالية تجعل من عبوره للحاجز الدماغي الدموي أمراً عسيراً وهو مجرد تقريباً من التأثيرات السمية المركزية. الجواب هو (**D**).

14. يمكن لجميع مثبطات ACE أن تسبب أذية كلوية عند مريض لديه أصلاً داء وعائي كلوي وأيضاً عند الجنين في طور التطور. (ويبدو أن لحاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II تأثيرات سمية كلوية مشابهة). الجواب هو (**A**).

15. يجب أن يتم نقل الغوانيثيدين إلى النهاية العصبية الأدرنرجية حتى يمارس تأثيراته. ويمكن للكوكائين أن يحصر عود النقاط الحامل. الجواب هو (**B**).

جواب المهارة الحفظية: الاستجابات المعاوضة لخافضات الضغط
(انظر الفصل 6)

إن الاستجابات المعاوضة لإعطاء الهدرالازين هي تسرع القلب واحتباس الملح والماء. وتتولد هذه الاستجابات عبر آليات مستقبلات الضغط والرينين - أنجيوتانسين - ألدوسترون الملخصة في الشكل 4-6. وإن القسم الحركي للاستجابة الودية تتألف من التنبيه القادم من المركز الوعائي المحرك إلى القلب والأوعية. كما هو مبين في الشكل 11-3. ويجدر بك أن تكون قادراً على رسم هذه الأشكال من الذاكرة.

12 الموسعات الوعائية وعلاج خناق الصدر

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح الآلية الإمراضية للخناق الجهدي والخناف الوعائي التشنجي.
- تدوين العوامل الرئيسة المحددة لاستهلاك العضلة القلبية للأوكسجين.
- تدوين استراتيجيات تفريج الألم الخناقي.
- مقارنة التأثيرات العلاجية والجانبية للنترات وحاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكلسيوم عند استخدامها لعلاج خناق الصدر.
- شرح سبب كون المشاركة بين النترات وحاصر بيتا أو حاصر للكلسيوم، أكثر فعالية من أي من هذه الأدوية فيما لو استعمال بمفردة.
- تفسير الخطورة الكامنة من مشاركة النترات مع السيلدينافيل.
- مقارنة تأثيرات العلاج الدوائي والعلاجي الجراحي لخناق الصدر.

تعلم التعاريف التالية:

جدول 12-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
الخناق الجهدي، الخناق الكلاسيكي، خناق التصلب العصيدي	يبدأ من ألم خناقي ← حتى الإنسداد العصيدي غير العكوس في الشرايين الإكليلية
الخناق الوعائي التشنجي، الخناق المتغاير، خناق برنزميتال	خناق يحدث بسبب تشنج عكوس في الأوعية الإكليلية
موسع إكليلي	اسم قديم ومغلوط للأدوية المفيدة في معالجة خناق الصدر. حيث أن الأدوية التي تفرج الألم الخناقي لا تعمل أساساً على توسيع الأوعية الإكليلية؛ كما أن بعض الموسعات الإكليلية القوية غير فعالة في الخناق
موسع وريدي	دواء يوسع الأوردة بشكل انتقائي، مثل النتروغليسرين
«داء يوم الاثنين»	داء صناعي - ينجم عن التعرض الأسبوعي إلى تراكيز موسعه للأوعية من النترات العضوية في مكان العمل؛ وهو يتظاهر بصداع، دوار، وتسرع القلب أيام الاثنين (أول يوم في الأسبوع بعد العطلة)، ومن ثم يحدث التحمل خلال بقية أيام الأسبوع
تحمل النترات، تسريع المناعة	ضياع تأثير النترات كموسع وريدي عندما يطول التعرض له
الخناق الغير مستقر	الازدياد سريع الترقي في تواتر وشدة هجمات الخناق، وخاصة حدوث الألم في وضعية الراحة؛ وهي عادة ما تنذر بحدوث احتشاء عضلة قلبية وشيك
الحمل القبلي Preload	ضغط امتلاء القلب، وهو يحدد طول وتوتر الليف في وضعية نهاية الانبساط
الحمل البعدي Afterload	المقاومة لضخ حجم الضربة، وهو يتحدد تبعاً لضغط الدم الشرياني ومدى صلابة الشرايين
توتر الليف العضلي القلبي	القوه المنتجة من قبل ألياف العضلة القلبية، وخاصة الألياف البطينية في أي وقت، وهو من العوامل الرئيسية التي تحدد الحاجة للأكسجين
الجداء المضاعف	هو جداء سرعة القلب في ضغط الدم الانقباضي: فهو قيمة تقريبية لعمل القلب
إعادة توعية العضلة القلبية	هو تداخل ميكانيكي يصف إلى تحسين إيصال O_2 إلى العضلة القلبية عبر عملية الرأب الوعائي أو زرع المجازه

المفاهيم

الآلية الإمراضية لخناق الصدر

يشير خناق الصدر إلى الألم الخناقي أو الضاغط والذي عادة ما يتوضع خلف القص إلا أنه قد يوجد أحياناً في العنق أو الكتف أو الشرسوف. إن الأدوية المستخدمة في الخناق موجودة في الشكل 12-1.

A. **أنماط خناق الصدر:** هناك ثلاثة أشكال رئيسية من خنلق الصدر العرضي.

1. **خناق التصلب العصيدي:** يعرف خناق التصلب العصيدي أيضاً باسم الخناق الجهدي أو الخناق الكلاسيكي. وهو يترافق مع لويحات عصيديه تسد بشكل جزئي واحد أو أكثر من الشرايين الإكليلية. وعندما يزداد عمل القلب (كما في أثناء التمرين مثلاً) فإن نقص الجريان الناجم عن الانسداد يسبب تراكم المستقلبات الحمضية وتغيرات اقفارية تنبه النهايات الألمية للعضلة القلبية. وعادة ما تؤدي الراحة إلى تفريج سريع للألم خلال دقائق قليلة. ويشكل خناق التصلب العصيدي حوالي 90٪ من حالات الخناق ويمكن أن تستمر لسنوات مع تغيير بسيط فقط في الأعراض (وذلك يعتمد على سرعة ترقي العصيدة). ولكن مع ذلك، يمكن للخناق الجهدي إن يتفاقم إلى خناق غير مستقر.

2. **خناق التشنج الوعائي Vasospastic angina:** يعرف خناق التشنج الوعائي أيضاً باسم خناق الراحة، أو الخناق المتغاير، أو خناق برينزميتال. وهو ينطوي على حدوث تشنج عكوس في الأوعية الإكليلية، وهذا يحدث عادة في مكان لويحة تصلب عصيدي. ويمكن للتشنج إن يحدث في أي وقت وحتى خلال النوم، كما ويمكن لخناق التشنج الوعائي أن يتفاقم إلى خناق غير مستقر.

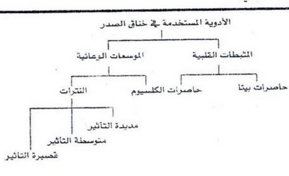
3. **الخناق غير المستقر:** يعرف الخناق غير المستقر أو الخناق المتصاعد Crescendo angina أيضاً باسم المتلازمة الإكليلية الحادة، وهو يتميز بازدياد تواتر وشدة الهجمات. تنجم النوبات متكررة من تناقص الجريان الإكليلي الناجم عن اجتماع كل من اللويحات العصيدية وتكدس الصفيحات في منطقة اللويحات المتمزقة والتشنج الوعائي. ويعتقد أن الخناق غير المستقر يسبق مباشرة بحدوثه احتشاء العضلة القلبية وهو لذلك يعالج كحالة إسعافية.

B. **العوامل المحددة لحاجة العضلة القلبية من الأكسجين:** يعتمد العلاج الدوائي لنقص التروية الإكليلية على العوامل الفيزيولوجية التي تتحكم بحاجة العضلة القلبية للأكسجين. وإن من أهم العوامل المحددة لذلك هو توتر الليف العضلي القلبي Myocardial Fiber Tension، أي أنه بازدياد التوتر تزداد الحاجة للأكسجين. وهناك عدة متغيرات تساهم في تحديد توتر الليف (شكل 12-2):

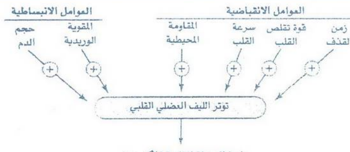
1. **الحمل القبلي:** إن الحمل القبلي (ضغط الإملاء الانبساطي) يعتمد على حجم الدم والمقوية الوريدية. ونظراً لأن المقوية الوريدية يتم التحكم بها أساساً عن طريق الفعالية الودية، فإن الفعاليات التي تزيد النشاط الودي عادة ما تزيد الحمل القبلي.

2. **الحمل البعدي:** إن الحمل البعدي أو ضغط الدم الشرياني هو أحد العوامل التي تحدد الحاجة للأكسجين في زمن الانقباض. ويعتمد ضغط الدم الشرياني على المقاومة الوعائية المحيطية التي تتحدد تبعاً للنشاط الودي القادم إلى الشرينات.

3. **سرعة القلب:** تؤثر سرعة القلب على توتر الليف ولكن بشكل يعتمد أيضاً على زمن الدورة القلبية، حيث أنه لدى وصول القلب لسرعات كبيرة فإن الألياف تقضي وقتاً أطول من الدورة القلبية في زمن الانقباض. كما أن زمن الانبساط يصبح أقصر، ومن المعروف أن زمن الانبساط هو الزمن الذي يحدث فيه الجريان الإكليلي (فالجريان الدموي الإكليلي يكون منخفضاً أو معدوماً خلال زمن الانقباض). وإذا ما ضربنا ضغط الدم الانقباضي في سرعة القلب فإن الجداء الناتج يدعى الناتج المضاعف **double product** وقيمته تشير إلى عمل القلب وبالتالي الحاجة للأكسجين. إن الأدوية الفعالة تقلل من الناتج المضاعف عند مرضى خناق التصلب العصيدي.



الشكل 12-1: المجموعات الفرعية للأدوية المدروسة في هذا الفصل.



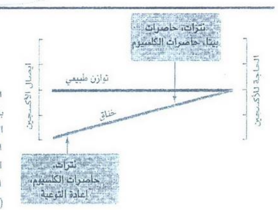
الشكل 12-2: العوامل التي تحدد MVO_2، حجم الأكسجين اللازم من قبل القلب في الدقيقة Minute Vloume of Oxygen MVO_2. وإن كان كلاً من العوامل الانبساطية والانقباضية تساهم في MVO، وإن معظم هذه العوامل تخضع مباشرة للنشاط الودي (المقوية الوريدية، المقاومة المحيطية، سرعة القلب، وقوة تقلص القلب).

4. **تقلص القلب**: إن قوة تقلص القلب هو من العوامل الانقباضية التي تقع تحت السيطرة المباشرة للنشاط الودي القادم إلى القلب. ويتناسب زمن القذف أثناء انقباض البطين عكسياً مع قوة التقلص لكنه يخضع أيضاً لمدى الممانعة للجريان. وإن ازدياد زمن القذف يزيد من الحاجة للأكسجين.

C. **الإستراتيجيات العلاجية**: إن الخلل الكامن وراء حدوث الألم الخناقي هو عدم كفاية الأكسجين الواصل إلى الدوران الإكليلي نسبة لحاجة العضلة القلبية من الأكسجين. ويمكن تصحيح هذا الخلل بطريقتين: عبر زيادة إيصال الأكسجين أو عبر إنقاص الحاجة للأكسجين (شكل 12-3). وتشتمل المعالجة الدوائية على النترات، حاصرات الكلسيوم، وحاصرات بيتا. وإن المجموعات الثلاثة من تلك الأدوية تخفض من الحاجة للأكسجين في خناق التصلب العصيدي، كما يمكن أيضاً للنترات وحاصرات أقنية الكلسيوم (ولكن ليس حاصرات بيتا) أن تزيد من إيصال الأكسجين عبر إنقاص التشنج الوعائي إلا أن هذا يحدث فقط في خناق تشنج الأوعية. وتعمل إعادة توعية العضلة القلبية Myocardial revasculariation على تصحيح الانسداد الإكليلي إما عبر زرع مجازه bypass grafting أو عبر الرأب الوعائي angioplasty (توسيع لمعة الوعاء باستخدام قثطار خاص). وتختلف معالجة الخناق الغير مستقر عن معالجة الخناق المستقر من حيث أن إجراء الرأب الوعائي العاجل هو المعالجة المفضلة عند معظم المرضى وأيضاً من ناحية أخرى فإن التجلط بالصفيحات هو الهدف الرئيسي للمعالجة الدوائية. وفي هذه الحالة نستخدم مثبطات الغليكوبروتين IIIa/IIb الموجود في الصفيحات مثل الـ eptifibatide والـ tirofiban (أنظر الفصل 34). وقد يكون النتروغليسيرين الوريدي ذو فائدة في بعض الأحيان.

النترات Nitrates

A. **التصنيف والحرائك الدوائية**: إن النتروغليسيرين (وهو المكون الفعال للديناميت) هو أهم مركبات النترات وهو يتوفر بأشكال تؤمن مدة تأثير تتراوح من 10-20 دقيقة (تحت اللساني) إلى 8-10 ساعات (عبر الجلد) (جدول 12-2). ونظراً لأن علاج الهجمات الحادة والوقاية من الهجمات كلاهما من الجوانب الهامة في العلاج، فإن الحرائك الدوائية لهذه الأشكال المختلفة من النترات تنطوي على أهمية سريرية.



الشكل 12-3: استراتيجيات معالجة خناق الصدر. يتميز الخناق بانخفاض إيصال الأكسجين إلى الدوران الإكليلي لمجابهة الحاجة من الأكسجين. وفي بعض الحالات يمكن تصحيح ذلك عبر زيادة إيصال الأكسجين (المربع في اليسار: إعادة التوعية أو في حالات التشنج الوعائي العكوس: النترات وحاصرات الكلسيوم). إلا أنه في معظم الحالات فإن الأدوية تستخدم بهدف إنقاص الحاجة للأكسجين (المربع إلى اليمين: النترات، حاصرات بيتا، حاصرات الكلسيوم).

جدول 12-2: الحرائك الدوائية المميزة لكل من الـ nitrate والـ nitrite المستخدمة في خناق الصدر.

التصنيف	مثال	مدة التأثير
قصيرة جداً	استنشاق الـ Amylnitrite	3-5 دقيقة
قصيرة	الـ nitroglycerin تحت اللسان أو ايزوسوربيد دي نتريت	10-30 دقيقة (ايزوسوربيد دي نتريت تمتلك نصف عمر أطول من النتروغليسرين
متوسطة	النتروغليسيرين عن طريق الفم أو بطيء التحرر أو الايزوسوربيد دي نتريت	4-8 ساعات (غالبية التأثير تنجم عن المستقلبات الفعّالة)
مديدة	الـ nitroglycerine لصقات جلدية	8-10 ساعات (تستمر المستويات الدموية لمدة 24 ساعة، ولكن ظهور التحمل يحدد من مدة التأثير

يستقلب النتروغليسرين (غليسريل تري نتريت) بسرعة في الكبد - يتحول أولاً إلى الـ dinitrate (غليسريل دي نتريت) الذي يبقى محافظاً على تأثيره الموسع للأوعية، ثم يتحول ببطء إلى الـ mononitrate الذي يكون أقل فعالية. بسبب الفعالية الأنزيمية العالية للكبد، فإن النتروغليسرين يخضع للاستقلاب بالعبور الأولي بنسبة كبيرة - حوالي 90٪. تنجم فعالية النتروغليسرين الفموي من المستويات العالية من الغليسريل دي نتريت في الدم. وإن غالبية تأثيرات النتروغليسرين تحت اللسان تنجم بشكل رئيس عن الدواء غير المتغير.

تتشابه مستحضرات النترات الأخرى في خصائصها الحرائكية وتأثيراتها الفارماكوديناميئية مع النتروغليسرين. إن الايزوسوربيد دي نترات هو مستحضراً آخر يستعمل بشكل شائع، ومتوفر للاستعمال تحت اللسان وعن طريق الفم بلعاً. ويتوفر أيضاً isosorbide mononitrate كدواء مستقل للاستعمال عن طريق الفم. تتوفر أيضاً العديد من مركبات النترات الأخرى للاستعمال عن طريق الفم وهي تمتلك فترة تأثير متوسطة، تشبه بذلك مستحضر النتروغليسرين (4-6 ساعات). إن الأميل نتريت عبارة عن موسع وعائي سائل طيار سريع التأثير يستعمل انشاقاً في خناق الصدر ولكن نادر ما يستعمل بالوقت الراهن.

B. **آلية التأثير:** إن إزالة مجموعة النتريت من النترات في خلايا العضلات الملساء يؤدي إلى تحرر أوكسيد الآزوت (NO)، الذي ينبه بدوره الغوانيليل سيكلاز، مسبباً ازدياداً في cAMP المرسال الثانوي والذي يؤدي بالتالي إلى ارتخاء العضلات الملساء، وربما ينجم ذلك عن نزع فسفرة سلسلة الميوزين الخفيفة المفسفرة. لاحظ أن هذه الآلية تتشابه مع آلية عمل النتروبروسايد (الـ Nitroprussde) (الفصل 11).

C. **التأثيرات الجهازية العضوية:**

1. **القلبية الوعائية:** يؤدي ارتخاء العضلات الملساء إلى توسع وعائي محيطي، الذي ينجم عنه نقص حجم ونتاج القلب وذلك من خلال إنقاصه للحمل القبلي. إن إنقاص الحمل البعدي الناجم عن التوسع الشرياني، قد يساهم بزيادة حجم القذف وبالتالي ينقص حجم القلب. تقترح بعض الدراسات بأن الأوردة أكثر حساسية تجاه الدواء وبشكل أقل الشرايين بينما الشرينات أقلها حساسية. يؤدي التوسع الوعائي الوريدي لنقص حجم القلب الانقباضي ومقوية الليف العضلي القلبي. يؤدي التوسع الشرياني إلى تناقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني. هذه التبدلات تؤدي إلى تناقص في مقوية الليف العضلي القلبي وفي استهلاك الكسجين وفي الجداء المضاعف. وهكذا تكون الآلية الرئيسة من فائدة مثل هذه الأدوية في خناق الصدر التصلبي العصيدي تكمن في إنقاص متطلبات العضلة القلبية للأكسجين. والآلية الثانوية - تنجم عن زيادة صبيب الدم الإكليلي عن طريق الأوعية الجانبية في المناطق ناقصة التروية. تبين في خناق الصدر التشنجي الوعائي أن هذه الأدوية تعاكس التشنج الوعائي الإكليلي وتزيد الصبيب الدموي.

   لا تملك الـ Nitrates تأثيرات مباشرة على عضلة القلب، ولكن قد تسبب تسرع قلب انعكاسي وزيادة قوة تقلص القلب كنتيجة لإنقاص الضغط الشرياني تحت تأثير النتروغليسرين.

2. **تأثيرات أخرى:** تعمل الـ Nitrates على ارتخاء العضلات الملساء القصبية وفي السبيل المعدي امعوي والسبيل البولي التناسلي، ولكن هذه التأثيرات صغيرة جداً ولا يمكن أن تكون ذات فائدة سريرية. ينقص التسريب الوريدي للنتروغليسرين (الذي يستعمل أحياناً في خناق الصدر غير المستقر) من تراص الصفيحات الدموي. ولا تمتلك تأثيرات هامة على الأنسجة الأخرى.

D. **الاستعمالات السريرية:** كما لوحظ مسبقاً، فإن النتروغليسرين يتوفر بعدة أشكال صيدلانية (جدول 12-2). إن الشكل القياسي لمعالجة خناق الصدر الحاد هو مضغوطة تحت اللسان، التي تمتلك مدة تأثير 10-20 دقيقة. يمتلك النتروغليسرين الذي يعطى بلعاً من طريق الفم مدة تأثير 4-6 ساعات. بينما تمتلك الأشكال بطيئة التحرر الفموية مدة تأثير أطول (12-2). المستحضرات التي تعطى على شكل لصقات جلدية أو مراهم يمكن أن تحافظ على مستويات دموية تصل حتى 24 ساعة.

إلا أن التحمل يحدث بعد حوالي 8 ساعات، ومن ثم تتضائل فعالية الدواء بسرعة بعد ذلك. ولذلك ينصح بأن يتم نزع لصاقات النتروغليسيرين بعد 10-12 ساعة للسماح بعودة الحساسية للدواء.

E. **التأثيرات الجانبية Nitrates وNitrites:** إن أشيع التأثيرات الجانبية للنترات nitrates هي الاستجابة الناجمة عن التوسع الوعائي. وتشتمل هذه الاستجابات على تسرع القلب (بسبب منعكس مستقبلات الضغط)، هبوط الضغط الانتصابي (امتداد مباشر للتأثير الموسع للأوردة)، وصداع نابض بسبب توسع الشريان السحائي.

تتدخل النترات مع السيلدينافيل sildenafil وهو دواء يستخدم لعلاج سوء الوظيفة الانتصابية وهو يعرف تجارياً باسم فياغرا Viagra. يثبط السيلدينافيل المماثل isoform الفوسفودي استيراز. يستقلب cGMP في العضلات الملساء، وإن زيادة cGMP في العضلات الملساء الناعظة يقوم بإرخائها مما يسمح بجريان أكبر للدم وبالتالي انتصاب أطول وأكثر فعالية. كما يحدث هذا التأثير أيضاً في العضلات الملساء الوعائية. ونتيجة لذلك، فإن مشاركة النترات (عبر زيادة إنتاج cGMP) مع السيلدينافيل (عبر إنقاص تخرب cGMP) من شأنه إن يؤدي إلى تآزر فعل الإرخاء لهذين المركبين على العضلات الملساء للأوعية مما قد ينجم عنه هبوط ضغط خطير مع نقص في تروية الأعضاء الهامة.

إن لمركبات النتريت nitrites تأثيرات سمية هامة لأنها تسبب حالة ميتهيموغلوبين الدم methemoglobinemia لدى إعطائها بتراكيز عالية. إن هذا التأثير نفسه له مفعول الترياق antidotal action في حالة التسمم بالسيانيد (انظر لاحقاً). ولا تسبب مركبات النترات حالة الميتهويموغلوبين الدم. ولقد كانت النترات مسؤولة في الماضي عن عدة أمراض مهنية في معامل الذخيرة حيث يكون مكان العمل ملوثاً بشده بهذه المواد الكيميائية الطياره. وإن أشيع هذه الأمراض كان «داء يوم الاثنين»، أي تناوب حدوث التحمل (خلال أيام العمل) وزوال التحمل (في العطلة الأسبوعية) للفعل الموسع للأوعية وما يرافقه من تسرع قلب وصداع وهذا يسبب حدوث صداع وتسرع قلب ودوار كل يوم اثنين.

F. **استخدام مركبات الـ nitrites في علاج التسمم بالسيانيد:** تشكل شاردة السيانيد بسرعة معقدات مع الحديد في السيتوكروم أوكسيداز مما يسبب حصاراً للاستقلاب التأكسدي ومن ثم موت الخلية. ولحسن الحظ فإن الحديد في الميتهموغلوبين ألفه أعلى للسيانيد مما للحديد في السيتوكروم أوكسيداز. ويقوم النتريت بتحويل الحديد ثنائي التكافؤ في الهيموغلوبين إلى حديد ثلاثي التكافؤ مع يعطي الميتهيموغلوبين. ولذلك يمكن معالجة التسمم بالسيانيد عبر ثلاثة خطوات: (1) الإعطاء الفوري للأميل نتريت amyl nitrete، ثم (2) الإعطاء الوريدي لنتريت الصوديوم والذي يزيد بسرعة من الميتهيموغلوبين إلى المستوى الضروري لإزالة كمية هامة من السيانيد من السيتوكروم أوكسيداز. ومن ثم (3) إعطاء ثيوسلفات الصوديوم وريدياً والذي يحول السيانوميتهيموغلوبين الناجم عن الخطوة (2) إلى ثيوسيانات وميتهيموغلوبين. إن الثيوسيانات أقل سمية بكثير من السيانيد ويمكن طرحها عن طريق الكلية. (يجدر ملاحظة أن ميتهيموغلوبين الدم المفرطة مميتة أيضاً، ذلك إن الميتهيموغلوبين حامل سيئ جداً للأكسجين.)

حاصرات أقنية الكلسيوم

A. **التصنيف والحرائك الدوائية:** هناك عدة أنوع لحاصرات أقنية الكالسيوم ملائمة لاستخدامها في خناق الصدر؛ ويمثل هذه الأنواع **النيفديبين** (وهو من مركبات الداي هيدروبيريدين)، وعدة أدوية أخرى من مركبات الداي هيدروبيريدين؛ **الدلتيازيم، والفيراباميل**. وعلى الرغم من الاختلاف البيّن في بنى حاصرات الكلسيوم المختلفة فإنها جميعاً فعاله عندما تعطى فموياً ولمعظمها نصف عمر يتراوح بين 3-6 ساعات. إن الـ Nimodipine هو عضو آخر من عائلة الداي هيدروبيريدين وهو ذو خواص مشابهة، إلا أن استخدامه مقبول فقط في معالجة السكته الدماغية المترافقة مع نزف تحت العنكبوتية. إن البيبريديل Bepridil هو دواء مشابه لبنية الفيراباميل، وله مدة تأثير أطول ولكن سميته القلبية الوعائية أكبر من بقية حاصرات أقنية الكلسيوم.

B. **آلية التأثير:** تحصر هذه الأدوية أقنية الكلسيوم المرتبطة بالفولتاج «نوع - L» وهي أكثر أقنية الكلسيوم أهمية في العضلات القلبية والملساء. وعبر إنقاص دخول الكلسيوم خلال كمون العمل بطريقة معتمدة على التواتر والفولتاج، فإن هذه الأدوية تقلل من تركيز الكلسيوم داخل الخلية ومن القلوصية العضلية. ولا يتداخل أي من حاصرات القنوات هذه مع النقل العصبي أو مع تحرر الهرمونات المعتمد على الكلسيوم ذلك أن هذه العمليات لا تستخدم الأقنية من النوع L.

C. **التأثيرات:** تسبب حاصرات الكلسيوم ارتخاء الأوعية الدموية وإلى حد أقل كل من الرحم والقصبات والأمعاء. ويقوم كل من الدلتيازم والفيراباميل بإنقاص كل من سرعة وتقلص القلب. ونظراً لأن الفيراباميل والدلتيازم

جدول 12-3: التأثيرات المتوقعة للنترات عند استخدامها لوحدها ومع حاصرات بيتا أو حاصرات أقنية الكلسيوم في خناق الصدر.[1]

	النترات لوحدها	حاصرات بيتا أو حاصرات الكلسيوم لوحدها	مشاركة النترات مع حاصرات بيتا أو حاصرات الكلسيوم
سرعة القلب	*زيادة انعكاسية*	**تناقص**	**تناقص**
الضغط الشرياني	انخفاض	**انخفاض**	**انخفاض**
ضغط نهاية الانبساط وتوتر الليف	**تناقص**	*ازدياد*	**تناقص**
التقلص	*ازدياد انعكاسي*	**تناقص**	**لا تأثير أو تناقص**
زمن القذف	تناقص انعكاسي	*ازدياد*	**لا تأثير**

[1] لقد وضعت التأثيرات الغير مرغوبة (وهي التي تزيد حاجة العضلة القلبية للأكسجين) بخط مائل؛ أما التأثيرات العلاجية الرئيسية فلقد وضعت بخط غامق.

يحصران النقل المعتمد على الكلسيوم في العقدة AV، فإنه يمكن استخدامهما لملاج لانظميات العقدة AV (الفصل 14). إن النيفيديبين وغيرها من مركبات الداي هيدروبيريدين تسبب توسعاً وعائياً أكبر وبالتالي فإن المنعكس الودي يمنع حدوث بطء القلب وقد يزيد في الواقع من سرعة القلب. وتخفض جميع حاصرات الكلس من ضغط الدم كما تقلل من الجداء المضاعف عند مرضى الخناق.

D. **الاستعمال السريري:** إن حاصرات الكلسيوم فعالة لدى استخدامها كمعالجة وقائية في كل من خناق الجهد والراحة؛ كما استعمال النيفيديبين أيضاً لإيقاف الهجمات الخناقية الحادة. وفي حالة خناق التصلب العصيدي تكون هذه الأدوية ذات فائدة جمة عند إشراكها مع النترات (جدول 12-3). وبالإضافة للاستخدامات المعروفة لهذه الأدوية في الخناق وفرط التوتر الشرياني وتسرع القلب فوق البطيني فإن لها استخدامات أيضاً في الشقيقة، المخاض المبكر، السكتة الدماغية، ومتلازمة رينو. وكما ذكرنا سابقاً فإن النيموديبين يستخدم في السكتة النزفية.

E. **التأثيرات السمية:** تسبب حاصرات أقنية الكلسيوم الإمساك، وذمة، غثيان، تبيغ، ودوار. وتشمل التأثيرات الجانبية الأخطر على قصور قلب احتقاني، حصار اذيني بطيني، تثبط العقدة الجيبية؛ إن هذه التأثيرات الأخيرة أكثر شيوعاً لدى استخدام الفيراباميل مقارنة بمركبات الداي هيدروبيريدين. ويمكن للبيبريديل إن يسبب حالة **torsade de pointes** وغيرها من اللانظميات.

> **مهارة حفظية : التأثيرات الجانبية للنيفيدبين على القلب**
> **(أنظر الفصل 6)**
>
> أشارت دراستان أجريتا في التسعينيات من القرن الماضي إلى أن استعمال النيفيدبين يترافق مع ازدياد في خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية. فأي من تأثيرات النيفيدبين من شأنه أن يؤدي إلى هذه النتيجة؟.
> *الجواب في نهاية الفصل.*

حاصرات بيتا

A. **التصنيف وآليات التأثير:** لقد درست هذه الأدوية بالتفصيل في الفصل 10. إن كل حاصرات بيتا فعالة في الوقاية من هجمات الخناق التصلب العصيدي.

B. **التأثيرات:** تشتمل تأثيراتها على كل من التأثيرات المفيدة (تناقص سرعة القلب وقوة التقلص وضغط الدم) والتأثيرات الضارة (زيادة حجم القلب، تطاول فترة القذف؛ جدول 12-3).
وكما تفعل النترات وحاصرات الكلسيوم فإن حاصرات بيتا تقلل من الجداء المضاعف.

C. **الاستعمال السريري:** تستخدم حاصرات بيتا فقط للمعالجة الوقائية للخناق، وهي لا تفيد في الهجمات الحادة. وهذه الأدوية فعالة في الوقاية من الخناق المحدث بالجهد إلا أنها غير فعالة في خناق تشنج الأوعية. وإن جمع حاصرات بيتا مع النترات هي مشاركة مفيدة لأن التأثيرات المعاوضة غير المرغبة

والضارة التي تسببها النترات (تسرع القلب وازديا قوة تقلص القلب) يتم منعها أو إنقاصها بفعل حاصرات بيتا. أنظر الجدول 12-3.

D. **السمية:** انظر الفصل 10.

المعالجة غير الدوائية

إن إعادة توعية العضلة القلبية عبر زرع مجازه إكليلية coronary artery bypass grafting (CABG) والرأب الإكليلي عبر الجلد percutaneous transluminal coronary angioplascy (PTVA) أصبحت ذات أهمية في علاج الحالات الشديدة من خناق الصدر. وهي الطرق الوحيدة التي ثبتت قدرتها على زيادة الجريان الإكليلي في خناق التصلب العصيدي وعلى زيادة الجداء المضاعف.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. ويجب معرفة المتغايرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

الصف	النمط الرئيسي	المشابهات الرئيسية	أدوية أخرى هامة
النترات	Nitroglycerin	أشكال بجرعات مختلفة (تحت اللسان، فموي، عبر الجلد)	Isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, amyl nitrite
حاصرات الكالسيوم	Nufeduoube Verapamil Diltiazem	Nimodipine	Bepridil
حاصرات بيتا	Propranolol	انظر الفصل 10	

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-3: احس السيد غرين الذي يبلغ من العمر 60 عاماً تألم صدري شديد عند محاولته حمل طرود عبر الدرج صعوداً إلى شقته. ولقد اختفى الألم بسرعة بعد استراحته. ولقد تقرر معالجته بالنتروغليسيرين.

1. إن النتروغليسيرين يسبب واحداً مما يلي، إما مباشرة أو عبر المنعكسات.
   (A) تناقص سرعة القلب
   (B) تناقص سعة الأوردة
   (C) ازدياد الحمل البعدي
   (D) ازدياد قوة التقلص القلبي
   (E) ازدياد توتر الليف العضلي أثناء الانبساط

2. في معرض شرحك للسيد غرين حول التأثيرات الجانبية التي قد يلاحظها، أشرت إلى أن النتروغليسيرين بالجرعات المتوسطة غالباً ما يسبب أعراضاً معينة، وهذه التأثيرات تنجم عن كل مما يلي ما عدا:
   (A) توسع الأوعية السحائية
   (B) تسرع القلب الانعكاسي
   (C) ازدياد قوة تقلص القلب
   (D) ميتهيموغلوبين الدم
   (E) ازدياد الفعالية الودية

3. عاد إليك السيد غرين بعد سنتين مشتكياً إن النتروغليسيرين يعمل جيداً لدى أخذه من أجل الهجمات الحادة إلا أنه يعاني من هجمات متكررة الآن وهو يريدك أن تعطيه شيئاً يقي حدوث ذلك. وتشتمل الأدوية المفيدة في الوقاية من الخناق الجهدي أحد الأدوية التالية:

(A) Amyl nitrite
(B) Diltiazem
(C) Esmolol
(D) Isosorbide dinitrate تحت اللسان
(E) Nitroglycerine تحت اللسان

4. يمكن أن يعزى التأثير المضاد للخناق الذي تميز به البروبرانولول إلى أي مما سيأتي؟
(A) حصر تسرع القلب الناجم عن التمرين
(B) إنقاص حجم البطين في نهاية الانبساط
(C) توسع الأوعية الإكليلية المنقبضة
(D) ازدياد قوة تقلص القلب
(E) ازدياد سرعة القلب في وضعية الراحة

5. إن العوامل الرئيسية المحددة لاستهلاك العضلة القلبية للأكسجين هي
(A) حجم الدم
(B) نتاج القلب
(C) ضغط الدم الانبساطي
(D) سرعة القلب
(E) توتر ليف العضلة القلبية

6. أنت تفكر في الخيارات العلاجية لمريضك الجديد الذي يعاني من فرط توتر شرياني وخناق صدر. ولدى التفكير في التأثيرات الجانبية لاحظت أن التأثير الجانبي المشترك فيما بين النتروغليسيرين، الغوانيثيدين، وحاصرات القعد هو
(A) بطء القلب
(B) سوء الوظيفة الجنسية
(C) متلازمة الذأب الحمامي
(D) هبوط الضغط الانتصابي
(E) صداع نابض

7. إن الاستقصاءات الوبائية تشير إلى أنه في الماضي، فإن العمال اللذين كانوا قد تعرضوا لمستويات عالية من النترات العضوية في مكان عملهم حدث لديهم
(A) معدل مرتفع لحدوث ميتهيموغلوبين الدم في العمل
(B) ازدياد معدل حدوث الخناق في العمل مقارنة مع حدوثه في البيت
(C) معدل حدوث مرتفع للتسمم بالسيانيد في مكان العمل
(D) ازدياد حدوث الصداع أيام الاثنين مقارنه بباقي الأيام
(E) كل ما سبق

8. أدخل مريض إلى قسم الأسعاف بعد تناوله جرعة مفرطة من دواء ما. ولقد لوحظ أن لديه تسرع قلب شديد. ولقد كان يتلقى معالجة لفرط التوتر الشرياني وللخناق. فالهواء الذي غالباً ما يسبب تسرع القلب هو
(A) Diltiazem
(B) Guanethidine
(C) Propranolol
(D) Propranolol
(E) Verapamil

9. مريض يعالج من أجل حالة مرضية ما ذكر أنه كلما تناول هذا الدواء فإن الخناق يصبح أسوء. إن الأدوية التي يمكن أن تسبب حدوث الخناق لدى استعمالها لاستطبابات أخرى هي كل ما سيأتي ما عدا
(A) Amphetamine
(B) Hydralazine
(C) Isoproterenol
(D) Reserpine
(E) Terbutaline

10. عند استخدام النترات بالمشاركة مع أدوية أخرى لعلاج الخناق، فأي مما سيأتي يعطى تأثيرات
(A) حاصرات بيتا والنترات على حجم القلب في نهاية الانبساط
(B) حاصرات بيتا والنترات على سرعة القلب
(C) حاصرات الكلس وحاصرات بيتا على قوة تقلص القلب
(D) حاصرات الكلس والنترات على قوة تقلص القلب
(E) حاصرات الكلس والنترات على سرعة القلب

11. أي مما سيأتي هو معالجة مقبولة للسكتة النزفي؟
(A) Amyl nitrite
(B) Hydralazine
(C) Isosorbide mononitrate

(D) Nifedipine
(E) Nimodipine
(F) Nitroglycerin (تحت اللسان)
(G) Nitroglycerin (عبر الجلد)
(H) Propranolol
(I) Terbutaline
(J) Verapamil

12. أي من الأدوية التالية يستخدم لعلاج الخناق بطريق الإنشاق وفترة بدء تأثيره قصيرة جداً مع مدة تأثير قصيرة (2-5 دقائق)؟
(A) Amyl nitrite
(B) Hydralazine
(C) Isosorbide mononitrate
(D) Nifedipine
(E) Nimodipine
(F) Nitroglycerin (تحت السان)
(G) Nitroglycerin
(H) Propranolol
(I) Terbutalin
(J) Verapamil

13. أي من الأدوية التالية تبقى مستوياته الدموية مصانة لمدة 24 ساعة إلا أن تأثيراته العلاجية المفيدة لا تدوم إلا حوالي 10 ساعات؟
(A) Amyl nitrite
(B) Hydralazine
(C) Isosorbide mononitrate
(D) Nifedipine
(E) Nimodipine
(F) Nimoipine (تحت اللسان)
(G) Nitroglycerin (عبر الجلد)
(H) Propranolol
(I) Terbutaline
(J) Verapamil

14. أي مما سيأتي هو موسع وعائي يستخدم لعلاج فرط التوتر الشرياني ويفتقر إلى التأثير المباشر على المستقبلات الذاتية ولكنه يمكن أن يسبب حدوث هجمات خناقية؟
(A) Amyl nitrite
(B) Hydralazine
(C) Isosorbide mononitrate
(D) Nifedipine
(E) Nimodipine
(F) Nitroglycerin (تحت اللسان)
(G) Nitroglycerin (عبر الجلد)
(H) Propranolol
(I) Terbutaline
(J) Verapamil

توجيهات (للسؤال 15): قم باختيار الخيار الوحيد المرقم أبجدياً والذي يوافق أفضل ما يكن السؤال رقم 15
(A) Amyl nitrite
(B) Hydralazine
(C) Isosorbide mononitrate
(D) Nifedipine
(E) Nimodipine
(F) Nitroglycerin (تحت لسان)
(G) Nitroglycerin (عبر الجلد)
(H) Propranolol
(I) Terbutaline
(J) Verapamil

15. هو مستقلب فعال لدواء أخر وهو بحد ذاته مضاد خناقي فعال عن طريق الفم.

الإجابات

1. يزيد النيتروغليسيرين من قوة تقلص القلب بسبب أن النقص في ضغط الدم يسبب حدوث ازدياد معاوض في الفعالية الودية. الجواب هو (E).
2. لا يحدث الميتهيموغلوبين الدم مطلقاً من جراء جرعات النتروغليسيرين (أو غيره من النترات) المستخدمة لعلاج الخناق. إن الـ *Nitrites* (بجرعات كبيرة) تسبب الميتهيموغلوبين الدم. الجواب هو (D).
3. إن حاصرات الكلسيوم وحاصرات بيتا فعالة بشكل عام في إنقاص عدد هجمات الخناق الجهدي، ولمعظمها مدة تأثير تتراوح من 4 إلى 8 ساعات. إن للنترات الفموية وعبر الجلد مدة تأثير مماثلة أو أطول. إما الأميل نتريت والنترات تحت اللسان والازمولول (حاصر بيتا وريدي) فلها مدة تأثير قصيرة وهي غير مفيدة في الوقاية. الجواب هو (B).
4. يحصر البروبرانولول تسرع القلب لكن ليس له أي من التأثيرات الأخرى المذكورة. الجواب هو (A).
5. الجواب هو (E)، توتر الليف. وإن التغيرات الأخرى تساهم في هذا العامل.
6. إن كل هذه الأدوية تقلل من العود الوريدي بشكل كاف للتسبب ببعض الدرجة من هبوط الضغط الانتصابي (لا يكون مطولاً جداً في حالة النتروغليسيرين). إن الصداع النابض يحدث فقط مع النترات، وبطء القلب فقط مع الغوانيتيدين، والمشاكل الجنسية فقط مع شالات الودي (حاصرات العقد والغوانيتيدين)، ولا يحدث الذأب مع أي من هذه الأدوية. الجواب هو (D).
7. يسبب الـ nitrites وليس الـ nitrates، ميتهيموغلوبين الدم عند البالغين. ويزيد حدوث الصداع، وليس الخناق، لدى العودة إلى العمل يوم الاثنين. ولا علاقة النتريت ولا للنترات بحدوث التسمم بالسيانيد، إلا أن النتريت يستخدم لجزء من الترياق المستخدم لعلاج الانسمام بالسيانيد. الجواب هو (D).
8. يسبب الايزوزوربيد داي نترات (مثله مثل كل النترات) تسرعاً قلبياً انعكاسياً، إلا أن كل الأدوية الأخرى المذكورة هناك تبطء القلب. الجواب هو (C).
9. بشكل عام، فإن الأدوية التي تسبب فرط توتر شرياني أو تسرع قلب (إما بشكل مباشر وانعكاسياً) تعمل على تحريض حدوث الخناق عند من لديهم انسداد إكليلي ما لم يجرى إنقاص عمل القلب بشكل كبير (كما في حالة النترات). الجواب هو (D).
10. إن تأثيرات حاصرات بيتا (أو حاصرات الكلسيوم) والنترات على حجم القلب وقوة التقلص والسرعة متعاكسة. الجواب هو (C).
11. إن النيموديبين هو حاصر لقنوات الكلسيوم من فئة الداي هيدروبيريدين واستعماله المقبول هو فقط في علاج السكته النزفية. الجواب هو (E).
12. إن الأميل نتريت هو سائل طيار جداً وهو الدواء المضاد للخناق الوحيد من بين أدوية القائمة الذي عادة يسبب الخناق عند المرضى المؤهبين). الجواب هو (A).
13. إن النتروغليسيرين بشكله عبر الجلد قادر على المحافظة على التراكيز الدموية لمدة تصل حتى 24 ساعة. وللأسف محدوداً لمدة 8-10 ساعات. الجواب هو (G).
14. إن الهيدرالازين هو موسع وعائي مباشر التأثير وهو غالباً ما يحرض حدوث الخناق عند الأشخاص المؤهبين؛ ويجب ألا يستخدم هذا الدواء مطلقاً عند مرضى الداء الإكليلي ما لم تجرى السيطرة المناسبة على سرعة القلب. الجواب هو (B).
15. يجرى نزع جذر النترات من النترات العضوية في الكبد بعد تناولها عن طريق الفم. إن الغليسيريل داي نترات والايزوسوربيد مونونترات هي مستقلبات فعالة. والأخير متوفر كدواء بحد ذاته. الجواب هو (C).

جواب المهارة الحفظية: التأثيرات الجانبية للنيفيديبين على القلب
(انظر الفصل 6)

لقد أشارت الدراسات طويلة الأمد إلى أن المرضى اللذين يستخدمون النيفيديبين فوري التحرر قد يسبب ازدياداً في خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية. ولا يبدو أن التراكيب بطيئة التحرر تعرض المريض لهذا الخطر. ولقد تم تفسير هذه النتيجة المفاجئة على النحو التالي: إن الموسعات الوعائية سريعة التأثير (مثل النيفيديبين بشكله فوري التحرر) تسبب انخفاضاً هاماً ومفاجئاً في ضغط الدم. وإن هذا الانخفاض يحرض على حدوث زيادة في الفعالية الودية القادمة للجهاز القلبي الوعائي وبالتالي زيادة سرعة القلب وقوة التقلص كما هو مبين في الشكل 6-4. يمكن لهذه التغيرات إن تزيد بشكل واضح من حاجة العضلة القلبية للأكسجين، وبالتالي يمكن أن ينجم عن ذلك حدوث الإقفار والتنخر.

13

الأدويــة المســتخدمة فــي قصور القلب الاحتقاني

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح الاستراتيجيات وتعداد المجموعات الدوائية الرئيسية المستخدمة لعلاج قصور القلب الاحتقاني.
- شرح آليات التأثير المحتملة لمركبات الديجيتال.
- شرح طبيعية وآلية التأثيرات السمية لمركبات الديجيتال على القلب.
- تعداد بعض الأدوية المقوية لقلوصية القلب والتي درست كبدائل لمركبات الديجيتال.
- شرح التأثيرات المفيدة للمدرات والموسعات الوعائية ومثبطات ACE وغيرها من الأدوية التي تفتقر للتأثيرات المقوية لتقلص القلب في حالة قصور القلب الاحتقاني.

احفظ التعاريف التالية

جدول 13-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
التوأميات Bigeminy	اضطراب في النظم يحدث فيه أن تقترن كل ضربة جيبية طبيعية مع خارجة بطينية، وتسمى الضربات التوأمية
كـــــــــاردينولايد Cardenolide	البنية الكيميائية الأساسية اللازمة لعمل الغليكوزيد القلبي، وهي تتألف من نواة ستيروئيدية ذات حلقة لاكتون lactone عند الموقع 17
قصـــــور القلـــــب الاحتقاني	حالة يكون فيها نتاج القلب غير قادر على تلبية متطلبات الجسم. إن القصور منخفض النتاج هو الشكل الأشيع وهو الأكثر استجابة للأدوية المقوية لتقلص القلب مقارنة مع قصور القلب عالي النتاج
طول الليف في نهاية الانبساط	طول الألياف البطينية عند نهاية الانبساط، وهو عامل يحدد قوة التقلص الذي يأتي بعد هذا الزمن
مثبط PDE	مثبط الفوسفودي استيراز phosphodiesterase inhibitor: دواء يثبط واحداً أو أكثر من الأنزيمات التي تقوض cAMP (وغيره من النيكليوتيدات الحلقية). من الأمثلة عليها: أمرينون، والتراكيز العالية من الثيوفللين
الضربـــات البطينيـــة الباكرة	ضربة شاذة تنشأ من خلية تقع تحت مستوى العقدة AV؛ وهي غالباً ما تكون في أحد ألياف بوركينجي، وأحياناً من ليف بطيني
مضخـــة الصوديـــوم (Na^+/K^+ ATPase)	جزيء نقل يقع في أغشية كل خلايا الفقاريات، وهي مسؤولة عن المحافظة على التركيز الطبيعي المنخفض للصوديوم والتركيز المرتفع للبوتاسيوم داخل الخلية
مبـــادل الصوديـــوم - كالسيوم	جزيء نقل يقع في أغشية العديد من الخلايا (مثل الخلايا القلبية) وهو يضم ذرة كالسيوم واحدة ضد مدروج التركيز (إلى الخارج) وذلك بالمبادلة مع ثلاثة شوارد صوديوم (والتي تتحرك دخولاً حسب مدروج تركيزها)
منحنى وظيفة البطين	خط بياني يربط ما بين نتاج القلب وحجم الضربة، ألخ، مع ضغط الامتلاء أو طول الليف في نهاية الانبساط، وهو يعرف أيضاً باسم منحنى فرانك - ستارلنغ
تسرع بطيني	اضطراب نظم يتألف كلياً أو بمعظمه من ضربات تنشأ من مستوى يقع تحت العقدة AV

المفاهيم

الفيزيولوجية الإمراضية واستراتيجيات معالجة قصور القلب الاحتقاني

إن الأدوية المستخدمة في قصور القلب الاحتقاني مبينة في الشكل 13-1.

A. **الفيزيولوجية الإمراضية:** إن الخلل الفيزيولوجي الأساسي في قصور القلب الاحتقاني هو التناقص في القلوصية القلبية. وينجم عن هذا الخلل أن يصبح نتاج القلب غير كاف لتلبية حاجات الجسم. وإن أفضل ما يوضح ذلك هو منحنى عمل البطين (منحني فرانك - ستارلنغ؛ شكل 13-2). ويعكس منحني عمل البطين بعض الاستجابات الانعكاسية للجسم وهو يمكن أيضاً أن يستخدم لتبيين الاستجابة للعلاج. مع انخفاض القذف البطيني فإن طول الليف في نهاية الانبساط يزيد كما هو مبين عبر الانزياح من النقطة A إلى النقطة B في الشكل 13-2. والعملية عند النقطة B هي أقل كفاءة من العمل في الألياف القلبية الأقصر وذلك بسبب زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين المترافقة مع تمدد الليف.

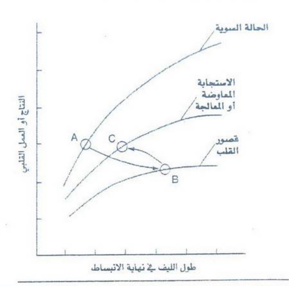
إن استجابة الجسم الفيزيولوجية تجاه انخفاض نتاج القلب مهمة جداً ويتم بشكل رئيسي عبر الجهاز العصبي الودي وجهاز الرينين - انجيوتانسين - الدوسترون. وهي ملخصة في الشكل 12-3. وتشتمل الاستجابة الرئيسية على ما يلي: (1) تسرع القلب، وهو مظهر مبكر لازدياد النشاط الودي (2) ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية، وهو مظهر مبكر أيضاً ناجم عن زيادة النشاط الودي. (3) احتباس الملح والماء من قبل الكلية وهو استجابة معاوضة مبكرة ناجم عن جهاز الرينين - انجيوتانسين - الدوسترون ويتم حدوثها قبل زيادة الفعالية الودية. إن زيادة حجم الدم ينجم عنه حدوث الوذمه والاحتقان الرئوي وهو يساهم في زيادة طول الليف في نهاية الانبساط. (4) ضخامة القلب، إن ازدياد حجم القلب هو استجابة معاوضة أبطأ وتنجم جزئياً على الأقل عبر الفعالية الودية. كما أن الانجيوتانسين II يلعب أيضاً دوراً هاماً. وتشير الأدلة الحديثة إن الالدوسترون يمكن أن يلعب دوراً مباشراً في التغيرات القلبية، وعلى الرغم من أن هذه الاستجابة المعاوضة يمكن أن تحسن مؤقتاً من نتاج القلب (ويمكن أن تكون منقذة للحياة)، فإنها أيضاً تزيد من الحمل على القلب؛ وهذا الازدياد في الحمل يساهم في زيادة الانحدار في وظيفة القلب على المدى الطويل.

B. **استراتيجيات معالجة قصور القلب الاحتقاني:** تشتمل المعالجات الدوائية لقصور القلب الاحتقاني على إزالة الملح والماء المحتبس باستعمال المدرات؛ والمعالجة المباشرة للقلب القاصر باستخدام الأدوية التي تزيد قوة التقلص القلبي مثل غليكوزيدات الديجيتال؛ وإنقاص الحمل القبلي أو الحمل البعدي باستخدام الموسعات الوعائية؛ إنقاص الحمل البعدي والملح والماء المحتبس باستخدام مثبطات الأنزيم القالب للانجيوتنسين. إضافة لذلك، فهناك دليل مهم يشير إلى أن مثبطات ACE تبدل بشكل مفيد من التغيرات البنيوية التي غالباً ما تتلو احتشاء العضلة القلبية والتي تؤدي إلى قصور احتقاني. وتبين الدراسات السريرية الحديثة أن حاصرات بيتا والسبيرونولاكتون (وهو حاصر للالدوسترون) لها أيضاً تأثيرات مفيدة على المدى الطويل، ولقد تمت دراسة المدرات في الفصل 15.

وتشير الأدلة السريرية الحالية إلى أنه تجب معالجة القصور الاحتقاني الحاد باستخدام مدر عروة، دواء يزيد القلوصية القلبية فوري التأثير مثل مفاجئ بيتا أو مثبط الفوسفودياستراز، والموسعات الوعائية بالشكل الذي يكفي لتحسين ضغوط الإملاء وضغط الدم. أما القصور المزمن أما في قصور القلب المزمن فإن المعالجة المثلى تكون باستخدام المدرات (غالباً مدر للعروة مع سبيرلاكتون) مع مثبط ACE وحاصر لبيتا (إذا تم تحمله)، وتستخدم مركبات الديجيتال عند وجد سوء شديداً في الوظيفة القلبية.



الشكل 13-1: المجموعات الفرعية للأدوية المدروسة في هذا الفصل. Phosphodiesterase: PDE فوسفودياستراز.

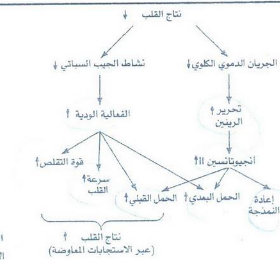


الشكل 13-2: منحنيات وظيفة البطين (فرانك ستارلنغ). يستخدم المحور الأفقي لتعيين أي من العوامل التي تقيس الحمل القبلي (طول الليف، ضغط الإملاء، الضغط الاسفيني للشعريات الرئوية، الخ). ويستخدم المحور العمودي لقياس العمل القلبي الخارجي المفيد (حجم الضربة، نتاج القلب، إلخ). وفي قصور القلب الاحتقاني يتناقص نتاج القلب عند كل الأطوال التي يأخذها الليف القلبي كما يتمدد القلب لأن الجزء المقذوف يقل. وكنتيجة لذلك ينتقل القلب من النقطة A إلى النقطة B. وإن الفعالية الودية المعاوضة أو المعالجة الفعالة تسمح للقلب بضخ المزيد من الدم، ومن ثم يتحرك القلب إلى النقطة C على المنحنى المتوسط.

الغليكوزيدات القلبية Cardiac Glycosides

A. **الأنواع الرئيسية والحرائك الدوائية:** تشتمل كل الغليكوزيدات القلبية على نواة ستيروئيدية وحلقة لاكتون؛ كما أن لمعظمها أيضاً ثمالة سكرية أو أكثر. وتؤلف الثمالات السكرية القسم الغليكوزيدي من الجزيء في حين أن النواة الستيروئيدية مع حلقة اللاكتون تشكل قسم الـ «genin». وتدعى الغليكوزيدات القلبية غالباً مركبات الديجيتال digitalis لأن العديد منها يشتق من نبات الديجيتال (كف الثعلب). إن الديجوكسين **Digoxin** هو الدواء الرئيسي لهذه المركبات وهو أحد أشيع هذه المركبات استخداماً في USA. وهناك جزيء شبيه جداً به هو الديجيتوكسين Digitroxin وهو يشتق أيضاً من نبات كف الثعلب إلا أنه نادراً ما يستخدم الآن. وتشتق الأدوية الشبيهة بالديجيتال من العديد من النباتات الأخرى. كما يشتق بعض منها من الحيوانات. إن الوبائين Ouabain هو غليكوزيد قصير الأمد يشتق من نبات مداري إلا أن هناك ما يدل على أنه يصطنع أيضاً عند الثدييات. ولقد لخصت الحرائك الدوائية للديجوكسين والديجيتوكسين والوبائين في الجدول 13-2.

B. **آلية التأثير:** إن تثبيط $Na^+/K^+ATPase$ الموجودة في غشاء الخلية من قبل مركبات الديجيتال هو آلية معروفة جيداً وتعتبر آلية التأثير الكيميائية الحيوية الرئيسية لمركبات الديجيتال (شكل 13-4). وينطوي ترجمة هذا التأثير إلى زيادة في تقلص القلب على استخدام آلية تبادل $Na^+/Ca2^+$ إن تثبيط $Na^+/K^+ATPase$



الشكل 13-3: الاستجابة المعاوضة التي تحدث في قصور القلب الاحتقاني. تلعب هذه الاستجابات دوراً مهماً في تفاقم هذا الداء.

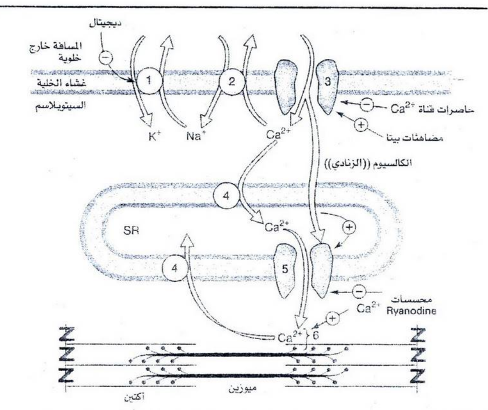
جدول 13-2: الحرائك الدوائية للغليكوزيدات القلبية النمطية عند البالغين. إن الديجوكسين هو الغليكوزيد القلبي الأكثر استعمالاً في USA.

	Digitoxin	Digoxin	Ouabain
الجاهزية الحيوية الفموية٪	100-90	85-60	0
نصف العمر (ساعة)	168	40-36	20
العضو الرئيسي لإزالة الدواء	الكبد	الكلية	الكلية
حجم التوزع (ل/كغ)	0.6	8-6	18
الارتباط مع بروتينات البلاسما٪	90<	40-20	0

ينجم عنه ازدياد الصوديوم داخل الخلوي. وتبدل زيادة الصوديوم من القوة الدافعة لتبادل الصوديوم والكلسيوم بحيث أن كمية أقل من الكلسيوم تجرى إزالتها من الخلية. ويتم تخزين الكلسيوم الداخل خلوي في الشبكة الساركوبلاسمية ويقوم بزيادة قوة التقلص لدى تحرره. ولقد تم اقتراح آليات أخرى للعمل الديجيتال، ولكنها قد لا تكون بأهمية تأثير ATPase. تشاهد نتائج تثبيط Na^+/K^+ATPase على كل من الوظيفة الميكانيكية والكهربائية للقلب. كما يعدل الديجيتال أيضاً من الفعالية الذاتية، وأن لهذا الفعل تأثيرات على الخصائص الكهربائية للقلب.

C. التأثيرات القلبية:

1. **التأثيرات الميكانيكية:** تؤدي زيادة القلوصية المحدثة بالديجيتال إلى زيادة ضخ البطين، وانخفاض حجم نهاية الانقباض ونهاية الانبساط، زيادة نتاج القلب، وزيادة تروية الكلية. إن هذه التأثيرات المفيدة تسمح بحدوث انخفاض في الاستجابات المعاوضة الودية والكلوية التي تكلمنا عنها سابقاً. إن الانخفاض في النشاط الودي



الشكل 13-4: شكل ترسيمي للقسيم العضلي Sarcomere القلبي مع المكونات الخلوية المشاركة في المقترن: إثارة - تقلص. إن العوامل المشاركة في المقترن إثارة - تقلص مرقمة كالتالي: 1: Na^+/K^+ATPase؛ 2: مبادلة Na^+/Ca^{2+}؛ 3: قناة الكلسيوم المرتبطة بالفولتاج؛ 4: مضخة الكلسيوم في جدار الشبكة الساركوبلاسمية (SR)؛ 5: قناة تحرير الكلسيوم في SR؛ 6: موقع تفاعل الكلسيوم مع جهاز تروبونين - تروبوميوسين.

مفيد بصورة خاصة: حيث أن إنقاص سرعة القلب والحمل القبلي والحمل البعدي يسمح للقلب بأن يعمل بصورة أكثر كفاءة (النقطة C في الشكل 13-2).

2. **التأثيرات الكهربائية:** تشتمل التأثيرات الكهربائية على الاستجابات القلبية الباكرة المشابهة لنظير الودي والاستجابات المتأخرة المولدة لاضطراب النظم. وهذه التأثيرات ملخصة في الجدول 13-3.

a. **الاستجابات الباكرة:** غالباً ما نشاهد ازدياداً في مسافة PR بسبب انخفاض سرعة النقل الأذيني البطيني وتسطحاً في الموجه T. إن التأثيرات على الأذينين والعقدة AV بجلّها هي ذات منشأ نظير ودي وبالتالي يمكن حصرها جزئياً بواسطة الاتروبين. إن زيادة فترة عصيان العقدة الأذينية البطينية هام بصورة خاصة عند وجود رفرفة أو رجفان أذيني ذلك أن عصيان العقدة AV يحدد سرعة البطين في مثل هذه اللانظميات. وإن تأثير مركبات الديجيتال هو إنقاص سرعة البطين. ويمكن لاحقاً أن يحدث قصر في QT، وانقلاب T، وانخفاض ST.

b. **الاستجابات السمية:** إن أهم مظهر للسمية هو ازدياد الذاتية automaticity، وهي تنجم عن زيادة الكالسيوم داخل الخلية. وهذا يحدث بسبب إزالة الاستقطاب البعدي المتأخر، والذي قد يؤدي إلى حدوث ضربات زائدة، وتسرع قلب، أو رجفان في أي جزء من القلب. وفي البطين، تبدو الضربات الزائدة extra systoles على شكل ضربات بطينية باكرة premature ventricular beats (BVBs). وعندما تقترن PVBs مع ضربات طبيعية بنسبة 1:1 فإنه يطلق على هذا النظم اسم النظم التوأمي (الشكل 13-5).

D. **الاستعمالات السريرية:**

1. **قصور القلب الاحتقاني:** إن مركبات الديجيتال هو من مقويات قلوصية القلب التقليدية المستخدمة في علاج قصور القلب الاحتقاني. إلا أن الدراسات السريرية الدقيقة أشارت إلى أن الديجيتال يحسن من الحالة الوظيفية (أي أنه تخفف الأعراض) فهو لا يطيل الحياة. وإن الأدوية الأخرى (المدرات، مثبطات ACE، الموسعات الوعائية) يمكن أن تكون بنفس كفاءته مع سمية أقل عند بعض المرضى، وإن بعض هذه الأدوية تطيل الحياة فعلاً (انظر لاحقاً). ونظراً لطول انصاف العمر الغليكوزيدات القلبية، فإن هذه الأدوية تتراكم بشكل كبير في الجسم، وبالتالي يجب تصميم ومراقبة برامج الجرعات بحرص كبير.

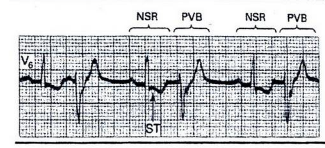
2. **الرجفان الأذيني:** في حالة الرفرفة أو الرجفان الأذيني، فإننا نعمل على إنقاص سرعة النقل أو زيادة فترة عصيان العقدة الأذينية البطينية بحيث تتناقص سرعة البطين. وإن الفعل المشابه لنظير الودي الذي يتمتع به الديجيتال يحقق لنا هذا الهدف بشكل فعال.

E. **التداخلات:** من المعروف جيداً أن الكينيدين يسبب انخفاضاً في تصفية الديجوكسين وغالباً ما يزيد من مستوى الديجوكسين في المصل إذا لم تعدل جرعة الديجوكسين. وهناك عدة أدوية أخرى تبين أن لها نفس الفعل (أميودارون، فيراباميل، وغيرها) إلا أن التداخلات مع هذه الأدوية ليست بذات أهمية سريرية. إن تأثيرات الديجيتال تجرى تثبيطها بفعل البوتاسيوم والمغنزيوم خارج خلوي وتيسيرها بفعل الكلسيوم خارج خلوي. وإن مدرات العروه والثيازيدات غالباً ما تستخدم في علاج قصور القلب وهي قد تقلل بشكل كبير من بوتاسيوم المصل وبالتالي تحرض على حدوث تسمم بالديجيتال. كما أن الإقياء المحرض بالديجيتال قد يستنفد مغنيزيوم المصل وهو بذلك يسهل حدوث التسمم أيضاً. إن هذه التداخلات مع الشوارد ذات أهمية في علاج التسمم بالديجيتال (انظر لاحقاً).

F. **التسمم بالديجيتال:** إن الأعراض الرئيسة للتسمم بالديجيتال هي اللانظميات، غثيان، إقياء، وإسهال، ونادراً يمكن أن يحدث تخليط confusion أو هلوسات وتشوهات إبصارية. ومن الهام معالجة اللانظميات الناجمة عن الديجيتال لأن هذا التظاهر للتسمم بالديجيتال شائع وخطير بنفس الوقت. إما الانسمام المزمن

جدول 13-3: التأثيرات الرئيسة للغليكوزيدات القلبية على الوظيفة الكهربائية للقلب (PANS: تأثيرات مشابهة لنظير الودي، مباشر: تأثيرات مباشرة على الغشاء).

	النسيج		
المتغير	عضلة الأذين	العقدة AV	جهاز بوركنجي، البطينان
فترة العصيان الفعالة	↓ (PANS)	↑ (PANS)	↓ (مباشر)
سرعة النقل	↑ (PANS)	↓ (PANS)	مهمل
الذاتية	↑ (مباشرة)	↑ (مباشرة)	↑ (مباشرة)
تخطيط كهربائى القلب قبل اللانظيمات	مهل	↑ فاصلة PR	↑فاصلة QT؛ إنقلاب T، انخفاض قطعة ST
لانظميات	تسرع أذيني، رجفان أذيني	بطء قلب عند عقدة AV؛ حصار AV	تقلصات بطينية بالحره، تسرع بطيني، رجفان بطيني



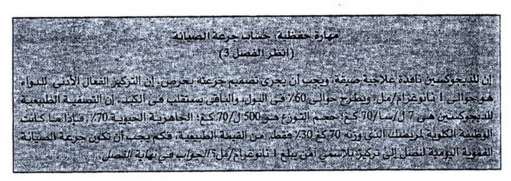
شكل 13-5: ECG يبين التوأميات الناجمة عن الديجيتال. أن المركبات NSR هي ضربات جيبية طبيعية النظم؛ كما يوجد انقلاب لموجة T وانخفاض لقطعة ST. أما المركبات PVB فهي ضربات بطينية باكرة.

فهو امتداد للتأثير العلاجي للدواء وهو ينجم عن التراكم الزائد للكلسيوم في الخلايا القلبية (فرط حمل بالكلسيوم). أن فرط الحمل هذا يقوم بتحريض حدوث ذاتية شاذة واللانظميات المذكورة في الجدول 13-3. ويصبح حدوث اللانظميات بفعل الديجيتال أكثر احتمالاً إذا كان مستوى البوتاسيوم والمغنزيوم أقل من الطبيعي أو إذا كان مستوى الكالسيوم في المصل أعلى من الطبيعي.

إن الانسمام الحاد الشديد ينجم عن تناول جرعة مفرطة جداً ما بقصد الانتحار أو بشكل عرضي وينجم عنه تثبيط لعضلة القلب يؤدي إلى توقف القلب وليس تسرعاً قلبياً أو رجفاناً.

وتشتمل معالجة التسمم بالديجيتال على:

1. **تصحيح النقص في البوتاسيوم أو المغنزيوم:** يفيد تصحيح النقص في البوتاسيوم (عبر استخدام المدرات مثلاً) في حالة الانسمام المزمن بالديجتال. ويمكن غالباً معالجة التسمم الطفيف عبر حذف جرعة أو جرعتين من الديجيتال وإعطاء البوتاسيوم فموياً أو جهازياً. ويجب ألا يتم رفع البوتاسيوم لأعلى من مستواه الطبيعي البالغ 3.5–5 مكغ/ل. وبالمثل، فإن وجد نقص في مغنزيوم الدم، فإنه يجب إن يعالج عبر رفعه إلى المستوى الطبيعي. ويسبب الانسمام الحاد الشديد (كما في الانتحار) عادة فرطاً واضحاً في بوتاسيوم الدم ويجب ألا يعالج بالبوتاسيوم.
2. **مضادات اللانظميات:** يمكن لمضادات اللانظميات أن تكون ذات فائدة فيما لو كان ازدياد الذاتية كبيراً ولم يستجب لتصحيح مستوى بوتاسيوم المصل. وتفضل الأدوية التي لا تقلل بشكل كبير من قلوصية القلب (مثل الليدوكائين أو الفينيتوين) إلا أن أدوية مثل البروبرانولول قد تم استعمالها أيضاً بنجاح. وعادة ما يسبب التسمم الحاد الشديد بالديجيتال تثبيط واضح في كل خلايا نواظم القلب. وهنا يكون استخدام مضادات اللانظميات خطيراً.
3. **مضادات الديجوكسين:** إن الأجسام المضادة للديجوكسين (شدف FAB، ديجيبند Digibind) فعالة جداً ويجب أن تستخدم دائماً عندما يبدو أن العلاجات الأخرى لن تنجح. وهي فعالة في حالت التسمم بالعديد من الغليكوزيدات القلبية إضافة للديجوكسين وهي قد تنقذ حياة المريض الذي قد يموت فيما لو لم تستخدم.


مهارة حفظية: حساب جرعة الصيانة
(انظر الفصل 3)

إن للديجوكسين نافذة علاجية ضيقة، ويجب أن يجرى تصميم جرعته بحرص. إن التركيز الفعال الأدنى للدواء هو حوالي 1 نانوغرام/مل. ويطرح حوالي 60٪ في البول، والباقي يستقلب في الكبد. إن التصفية الطبيعية للديجوكسين هي 7 ل/سا/70 كغ؛ حجم التوزع هو 500 ل/70 كغ؛ الجاهزية الحيوية 70٪. فإذا ما كانت الوظيفة الكلوية لمريضك الذي وزنه 70 كغ 30٪ فقط من القيمة الطبيعية، فكم يجب أن تكون جرعة الصيانة الفموية اليومية لنصل إلى تركيز بلاسمي آمن يبلغ 1 نانوغرام/مل؟ *الجواب في نهاية الفصل.*

أدوية أخرى مستخدمة في قصور القلب الاحتقاني

تشتمل الأدوية الرئيسة الأخرى المستخدمة في قصور القلب على المدرات، مثبطات ACE، المشابهات الاصطفائية لمستقبلات β_1، حاصرات بيتا، مثبطات الفوسفودياستراز، وموسعات الأوعية.

A. **المدرات:** غالباً ما تستخدم المدرات في قصور القلب الاحتقاني قبل التفكير بالديجيتال وغيرها من الأدوية. إن الـ Furosemide فعال جداً في الإنقاص الفوري للاحتقان الرئوي والوذمة الشديدة المترافقة مع قصور القلب الاحتقاني الحاد أو القصور المزمن الشديد. وغالباً ما تستخدم الثيازيدات مثل Hydrochlorthiazide في معالجة القصور المزمن الطفيف.

ولقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أن للسبيرونولاكتون (مدر حاصر للألدوسترون) تأثيرات مفيدة جداً على المدى الطويل في القصور المزمن. ولقد تمت دراسة المدرات في الفصل 15.

B. **مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتانسين:** تبين أن هذه الأدوية تقلل من المراضة morbidity والوفيات في قصور القلب المزمن. وعلى الرغم من افتقارها لتأثير مباشر على زيادة القلوصية القلبية، فإن مثبطات ACE تقلل من إفراز الالدوسترون، واحتباس الملح والماء، والمقاومة الوعائية. وتعتبر هذه الأدوية الآن من بين أدوية الخط الأول لعلاج قصور القلب المزمن، جنباً إلى جنب مع المدرات. وربما يكون لحاصرات مستقبل الانجيوتانسين (مثل لوسارتان) فوائد مشابهة على الرغم من أن الدراسات طويلة الأمد على هذه الأدوية الجديدة لم تستكمل بعد.

C. **المقلدات الاصطفائية للمستقبل بيتا:** يفيد الدوبيوتامين والدوبامين في العديد من حالات القصور الحاد، حيث تنخفض الوظيفية الانقباضية بشكل كبير. إلا أنها ليست مناسبة في القصور المزمن وذلك بسبب التحمل وعدم فعاليتها عن طريق الفم والتأثيرات الكبيرة المولودة للأنظميات.

D. **حاصرات بيتا:** لقد بينت الدراسات طويلة الأمد إن عدداً من حاصرات بيتا (ال metoprolol, labetalol, carvedilol) تنقص من ترقي قصور القلب المزمن. لقد تم تبين هذا التأثير المفيد لحاصرات بيتا منذ زمن طويل عند مرضى اعتلال العضلة القلبية الضخامي إلا أنه تبين أنه موجود أيضاً عند المرضى اللذين ليس لديهم اعتلال عضلة قلبية. ولا قيمة لحاصرات بيتا في القصور الحاد بل يمكن أن تكون ضارة إذا ما كان سوء الوظيفة الانقباضية شديداً.

E. **مثبطات الفوسفودياستراز:** إن ال amrinone وال milrinone هي أهم أدوية هذه المجموعة قليلة الاستخدام؛ إلا أن الثيوفللين (على شكل ملحة، الامينوفللين) استخدم بشكل شائع في الماضي. تزيد هذه الأدوية من Camp عبر تثبيط تقويض الفوسفودياستراز وهي تسبب زيادة في الكلسيوم داخل خلايا العضلة القلبية بشكل مشابه لما تفعله مقلدات مستقبلات بيتا. كما تسبب مثبطات الفوسفودياستراز أيضاً توسعاً وعائياً، والذي قد يكون مسؤولاً عن قسم كبير من تأثيرها المفيد. ولدى إعطائها بتراكيز عالية بشكل كاف فإنها قد تزيد من حساسية جهاز التقلص البروتيني للكالسيوم (الموقع 6 في الشكل 13-4). ويجب ألا تستخدم هذه الأدوية في القصور المزمن: فلقد تبين أنها تزيد المراضة والوفيات.

F. **الموسعات الوعائية:** غالباً ما تستخدم المعالجة بالتوسيع الوعائي باستخدام النتروبروسايد والنتروغليسيرين لمعالجة قصور القلب الاحتقاني بالتوسيع الوعائي باستخدام هذه الموسعات الوعائية على إنقاص حجم القلب وتحسين فعاليته والذي يتم عن طريق ضبط للعود الوريدي وتخفيض المقاومة القذف البطين. يمكن أن تكون المعالجة بالموسعات الوعائية مفيدة جداً وخاصة في الحالات التي يكون فيها زيادة الحمل البعدي عامل أساسي في المساهمة بحدوث القصور (كما في حالة فرط التوتر الشرياني عند مريض حدث لديه احتشاء حديث). ويستجيب قصور القلب الاحتقاني أحياناً بشكل جيد الموسعات الوعائية الفموية مثل الهيدرالازين أو ايزوسوربيد داي نترات.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. ويجب معرفة المتغايرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

الصف	النمط الرئيسي	المشابهات الرئيسية	أدوية أخرى هامة
الغليكوزيدات القلبية	Digoxin		
المدرات	Furosemide	Spironolactone	Hydrochlorothiazide
مثبطات ACE	Captopril		Enalapril, lisinopril
مقويات التقلص بديلة الديجيتال	Dobutamine, amrinone		Milnnone, theophyline
حاصرات بيتا	Carvedilol		Atenolol, labetalol
موسعات الأوعية	Nitroprusside	Nitroglycerin, hydralazine	Isosorbide dinitrate, theophylline

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. إن الأدوية التي وجد أنها مفيدة في واحد أو أكثر من أنواع قصور القلب تشتمل على كل ما سيأتي ما عدا

   (A) مثبطات Na^+/K^+ATPase
   (B) مقلدات مستقبل ألفا
   (C) مقلدات مستقبل بيتا
   (D) حاصرات بيتا
   (E) مثبطات ACE

2. إن آلية العمل الكيميائية الحيوية للديجيتال تترافق مع

   (A) تناقص في التقاط الكلسيوم من قبل الشبكة الساركوبلاسمية
   (B) ازدياد في اصطناع ATP
   (C) التعديل على جزيء الأكتين
   (D) ازدياد مستويات الكلسيوم داخل خلوي في فترة الانقباض
   (E) حصر تبادل الصوديوم والكلسيوم

3. مريض يتناول الديجوكسين لعدة سنوات لعلاج قصور القلب المزمن، وهو على وشك أخذ الاتروبين لعلاج حالة أخرى. إن التأثير الشائع للديجوكسين (بالمستويات العلاجية) والذي يمكن حصره بشكل كامل تقريباً بواسطة الأتروبين هو

   (A) نقصان الشهية
   (B) ازدياد قلوصية الأذين
   (C) ازدياد فاصلة PR على ECG
   (D) صداع
   (E) تسرع القلب

4. أدخلت امرأة عمرها 65 سنة إلى وحدة العناية الإكليلية لإصابتها باحتشاء في البطين الأيسر. فإذا ما حدث لدى المريضة قصور قلب احتقاني حاد شديد مع وذمة رئة، فأي من الأدوية التالية هو الأكثر فائدة؟

   (A) Furosemide
   (B) Guanethidine
   (C) Minoxidil
   (D) Propranolol
   (E) Spironolactone

5. إن التأثيرات الهامة على القلب التي يمارسها غليكوزيد قلبي يعطى لمريض ما هي

   (A) انخفاض سرعة النقل الأذيني البطيني
   (B) انخفاض زمن القذف
   (C) ازدياد الذاتية المنتبذة ectopic automaticity
   (D) ازدياد قوة التقلص القلبي
   (E) كل ما سبق

6. أي من الحالات التالية تزيد من خطر التسمم بالديجوكسين؟

   (A) بدء إعطاء الكابتوبريل
   (B) بدء إعطاء الكوينيدين
   (C) فرط بوتاسيوم الدم
   (D) فرط مغنزيوم الدم
   (E) نقص كلسيوم الدم

7. أي من الأسطر في الجدول التالي تمثل التأثيرات الرئيسة للجرعات العلاجية الكاملة من الديجوكسين على العقدة AV على ECG؟

السطر	فترة عصيان AV	فاصلة QT	موجة T
(A)	تزداد	تزداد	قائمة
(B)	تزداد	تنقص	مقلوبة
(C)	تنقص	تزداد	قائمة
(D)	تنقص	تنقص	قائمة
(E)	تنقص	تنقص	مقلوبة

8. إن الأدوية التي ثبت أنها تنقص من الوفيات في قصور القلب الاحتقاني المزمن تشتمل على كل ما يلي ما عدا

(A) Captopril
(B) Carvedilol
(C) Digoxin
(D) Enalapril
(E) Spironolactone

9. إن الأدوية التي تترافق مع تأثيرات مقوية لتقلص القلب مفيدة سريرياً أو هامة فيزيولوجياً تشتمل على ما يلي ما عدا

(A) Amrinone
(B) Captopril
(C) Digoxin
(D) Dobutamine
(E) Norepinephrine

10. إن المعالجة الناجحة لقصور القلب الاحتقاني بالديجوكسين سوف ينجم منها أي من التأثيرات التالية؟

(A) انخفاض سرعة القلب
(B) ازدياد الحمل البعدي
(C) ازدياد الألدوسترون
(D) ازدياد إفراز الرينين
(E) ازدياد الفعالية الودية القادمة للقلب

11. أي مما سيأتي هو شاردة موجبة أحادية التكافؤ تنقص أو تعكس اللانظيمات الخفيفة إلى المتوسطة الناجمة عن الديجيتال؟

(A) الأجسام المضادة ديجيبند Digibind
(B) Digitoxin
(C) Digoxin
(D) Dobutamine
(E) Enalapril
(F) Furosemide
(G) Lidocaine
(H) Magenesium
(I) Potassium
(J) Quinidine

12. أي مما سيأتي ظهر أنه يطيل حياة مرضى قصور القلب الاحتقاني المزمن لكن له تأثير سلبي على القلوصية القلبية؟

(A) Carvedilol
(B) Digitoxin
(C) Digoxin
(D) Dobutamine
(E) Enalapril
(F) Furosemide

13. أي مما سيأتي هو مضاهئ انتقائي لمستقبلات β_1 يستخدم أحياناً في القصور الاحتقاني الحاد؟

(A) Atenolol
(B) Digoxin
(C) Dobutamine
(D) Enalapril
(E) Furosemide
(F) Quinidine
(G) Spironolactone

14. أي مما سيأتي هو الدواء المفضل في علاج الجرعة المفرطة من الديجتوكسين المأخوذة بقصد الانتحار؟

(A) الأجسام المضادة للديجوكسين
(B) Lidocaine
(C) Magnesium
(D) Potassium
(E) Quinidine

توجيهات (للسؤال 15): قم باختيار إجابة واحدة المرقمة أبجدياً والتي توافق أفضل ما يمكن السؤال 15.

(A) الأجسام المضادة للـ Dogoxin (B) Digitoxin
(C) Digoxin (D) Dobutamine
(E) Enalapril (F) Furosemide
(G) Lidocaine (H) Magnesium
(I) Potassium (J) Quinidine

توجيهات (للأسئلة 16-18): هذه قصة سريرية يتلوها 3 أسئلة، قم بكتابة إجابات مختصرة عنها، ومن ثم قارن إجاباتك بتلك الموجودة في نهاية قسم الإجابات.

شخص عمره 39 سنة مصاب بتضيق تاجي تناول 90 حبة ديجوكسين (الحبة 0.25 ملغ) في محاولة للانتحار قبل ساعتين تقريباً من إدخاله للمستشفى. وعند القبول، كان ضغط الدم 110/70 ملم ز والنبض 40-60/د وهو غير منتظم. أما بقية الفحص فكان طبيعياً.

أشارت النتائج الأولية للفحوص المخبرية إلى أن مستوى الايتانول هو 190 ملغ/دل، ولكن كانت الشوارد طبيعية. ولقد أشار تخطيط القلب الكهربائي إلى وجود رجفان أذيني مع درجة عالية من الحصار الأذيني البطيني. ولم تتجاوز سرعة البطين 50/د. ولم يكن للأتروبين أي تأثير على سرعة البطين ولذلك فقد تم إدخال قثطار للنظم عبر الوريد، وتم البدء بنظم البطين على سرعة 60/د.

وخلال الساعات الثمانية التالية، تناقصت سرعة البطين التلقائية (والتي تم تحديدها عبر إيقاف ناظم الخطى الوريدي لمدة وجيزة) بشكل مترق إلى 33/د ثم إلى 13/د. ولم تظهر أي فعالية أذينية على ECG. وقد وصلت أعلى قيمة لمدة QRS إلى 0.33 ثانية (القيمة الطبيعية هي 0.1 ثانية). وازداد مستوى بوتاسيوم المصل إلى 8.7 مل/ل (الطبيعي: 3.5-5 مل/ل). وتم إعطاء الترياق antidote. ولقد خفض مستوى البوتاسيوم بسرعة إلى المجال الطبيعي، وشفي المريض تماماً.

16. ما هو السبب والمصدر الرئيسي لارتفاع بوتاسيوم المصل؟
17. تكلم عن المعالجة التقليدية للدرجات الأقل شدة من الإنسمام بالديجيتال، وفسر لماذا لم تستخدم في هذه الحالة. وما هو الترياق الذي تم استعماله؟
18. لقد تناول هذا المريض الديجوكسين. فما هي المعالجة المتوفرة للإنسمام الشديد بالغليكوزيدات القلبية الأخرى؟

الإجابات

1. إن كل المجموعات الدوائية المذكورة تستخدم بشكل شائع في قصور القلب ما عدا مقلدات ألفا. حيث أن مقلدات ألفا تزيد من المقاومة الوعائية وسوف تنقص من حجم الضربة للقلب الضعيف أصلاً. الجواب هو (B).
2. لا تغير مركبات الديجيتال من قبط الكلسيوم أو اصطناع ATP؛ وهي لا تبدل من الإكتين. كما لا يتم حصر تبادل الصوديوم والكلسيوم إنما فقط يتم تغييرها. وإن أكثر الأوصاف دقة لعمل الديجيتال في هذه القائمة هو أنه يزيد الكالسيوم داخل خلوي. الجواب هو (D).
3. يمكن حصر التأثيرات المشابهة لنظير الودي للديجيتال بواسطة الحاصرات الموسكارينية مثل الأتروبين. وإن التأثير الوحيد المشابه لنظير الودي في القائمة هو زيادة فاصلة PR، وهي تمثل نقص سرعة النقل عبر العقدة AV. الجواب هو (C).
4. غالباً ما يحتاج قصور القلب الاحتقاني الحاد الشديد مع وذمة رئوية إلى موسع وعائي يخفض الضغط داخل وعائي في الرئتين. وإن للفيوروسمايد هذا التأثير الموسع للأوعية في سياق القصور الحاد. إن المينوكسيديل يخفض الضغط الشرياني ويزيد من سرعة القلب بشكل كبير. أما السبيرونولاكتون فهو مفيد في قصور القلب المزمن ولكن لا يستخدم عادة في الوذمة الرئوية الحادة. الجواب هو (A).
5. تشتمل تأثيرات الديجيتال على كل تلك المذكورة في القائمة. والجواب هو (E).
6. يتيسر حدوث التسمم بالديجيتال مع وجود فرط كلسيوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم أو نقص مغنزيوم الدم. كما تصبح أيضاً أكثر احتمالاً إذا ما كان المريض يتناول الكوينيدين بعد استقراره على جرعه من الديجيتال، وذلك لأن الكوينيدين يقلل من تصفية الديجوكسين. الجواب هو (B).
7. يزيد الديجيتال من فترة عصيان العقدة AV (وهو فعل مشابه لنظير الودي). وتشتمل تأثيراته على البطينين تقاصر كمون العمل وفاصلة QT، وتغير في عودة الاستقطاب مع انقلاب في موجة T. الجواب هو (B).

8. لقد تبين أن كل المجموعات المذكورة ما عدا الديجيتال تنقص من الوفيات. الجواب هو (C).
9. على الرغم من أن الكابتوبريل وغيرها من مثبطات ACE مفيدة جداً في قصور القلب الاحتقاني، إلا أنه ليس لها أي تأثير على القلوصية القلبية. الجواب هو (B).
10. يخفض الديجوكسين من الفعالية الودية القادمة إلى القلب والأوعية ويخفض من إفراز الرينين (لأن الدواء يعوض الحاجة للاستجابات المعاوضة). الجواب هو (A).
11. إن البوتاسيوم هو الشاردة الإيجابية وحيدة التكافؤة الوحيدة الموجودة في القائمة، وهو يستخدم لمعاكسة التسمم الخفيف إلى المتوسط بالديجيتال. الجواب هو (I).
12. لقد تبين أن عدد من حاصرات بيتا بما فيها الكارفيديلول، تطيل الحياة عند مرضى قصور القلب حتى وأن كان لهذه الأدوية تأثير سلبي على القلوصية القلبية. ويعتقد أن تأثيراتها المفيدة تنتج عن آلية تأثير ما أخرى. الجواب هو (A).
13. إن الدوبيوتامين هو مقلد انتقائي لمستقبلات β وهو غالباً ما يستخدم في قصور القلب الحاد. الجواب هو (C).
14. إن الدواء المفضل في التسمم الشديد بأي من الغليكوزيدات القلبية هو أضداد الديجوكسين المسماة Digibind. وإن هذه الأجسام المضادة تتمتع بعدم اصطفائية تجعلها ترتبط مع مجموعة مختلفة من الغليكوزيدات القلبية. إن الأدوية الأخرى تستخدم في التسمم المتوسط المترافق مع ازدياد في الذاتية. الجواب هو (A).
15. على الرغم من أن الكينيدين هو مضاد لانظميات، فإن احتمال أحداثه للتسمم بالديجيتال أكبر بكثير من الليوكاين. (انظر السؤال 14). الجواب هو (G): الليدوكائين.
16. إن سبب الارتفاع الكبير في بوتاسيوم المصل هو تسمم مضخة الصوديوم Na^+/K^+ATPase في أغشية كل الجسم، ولقد كان مصدر البوتاسيوم هو المسافة داخل خلوية، وخاصة من العضلات الهيكلية (بسبب الكتلة الكبيرة لهذا العضو).
17. إن المعالجة التقليدية للانسمام الخفيف إلى المتوسط بالغليكوزيدات القلبية تتألف من: (1) إعادة البوتاسيوم المنخفض إلى قيمته السوية. في الحالة المتقدمة وفي معظم حالات الجرعات المفرطة جداً، فإن بوتاسيوم المصل يكون مرتفعاً. إلا أنه في العديد من حالات التسمم الخفيف إلى المتوسط، يكون بوتاسيوم المصل منخفضاً (بسبب الاستعمال المتزايد للمدرات) أو طبيعياً. وإذا ما كان من المؤكد أن الجرعة المفرطة *ليست* كبيرة وبوتاسيوم المصل منخفضاً، عندها يجب إعطاء البوتاسيوم. إلا أنه لا يجب أبداً رفع البوتاسيوم فوق 4–5 مل/ل د ذلك أن فرط البوتاسيوم هو أيضاً مولد للانظميات. وفي بعض الحالات (التي يحدث فيها إقياء وإسهال واستعمال مفرط لمدرات العروة) فإننا نجد انخفاضاً في مغنزيوم المصل، وإن تصحيح هذا النقص يصحح اللانظميات. (2) استعمال مضاد اللانظميات. وعادة ما يجرب الليدوكائين أولاً. (3) تجنب إجراء الصدمة الكهربائية للقلب DC cardioversion ما لم يحدث رجفان بطيني. إن هذه المقاربات كان من الواضح أنها غير مناسبة في هذه الحالة من الإنسمام الشديد. وإن الترياق المستخدم هو الأجسام المضادة للديجوكسين (Digibind).
18. إن شدف Fab المضادة للديجوكسين ذات تفاعل متصالب cross-react بشكل يمكنها من عكس وإبطال مفعول باقي الغليكوزيدات القلبية بما فيها الغليكوزيد القلبي oleander.

جوب المهارة الحفظية: حساب جرعة الصيانة
(انظر الفصل 3)

تساوي جرعة الصيانة CL × CP ÷ F، لذا

فإن جرعة الصيانة لمريض ذو وظيفة كلوية سوية

= 7 ل/سا × 1 نانوغرام/مل ÷ 0.7 = 7 ل/سا × 1 مكغ/ل ÷ 0.7

= 10 مكغ/سا = 240 مكغ/يوم

إلا أن هذا المريض يملك 30٪ فقط من الوظيفة الكلوية السوية، لذا

CL (كلي) = CL×0.3 (كلوي [60٪ من تصفية كلوية]) + CL (كلوي [40٪ من تصفية شاملة])

CL (شاملة) = 0.3×0.6×7 ل/سا + 0.4×7 ل/سا، و

CL (شاملة) = 1.26 ل/سا + 2.8 ل/سا = 4.06 ل/سا، و

جرعة الصيانة = 4.06 ل/سا × 1 مكغ/ل ÷ 0.7

= 5.8 مكغ/سا = 139 مكغ/يوم

14 مضادات اللانظميات

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح السمات المميزة لكل مجموعة من المجموعات الأربعة الرئيسة من مضادات اللانظميات والأدينوزين.
- تعداد اثنين أو ثلاثة من أهم الأدوية في كل مجموعة من المجموعات الأربعة.
- تعداد التأثيرات الجانبية الرئيسة لهذه الأدوية.
- شرح آلية التثبيط الانتقائي بمضادات اللانظميات ذات التأثير المخدر الموضعي.
- تفسير كيف أن فرط بوتاسيوم الدم ونقص بوتاسيوم الدم أو مضاد اللانظميات بإمكانها التسبب بحدوث لانظميات.

تعلم التعاريف التالية

جدول 14-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
الذاتية الشاذة	فعالية ناظمة للخطى تنشأ في أي مكان غير العقدة الجيبية الأذينية
النقل الشاذ	هو نقل نبضة لا تتبع السبيل المبين في الشكل 14-1 أو التي تعود وتدخل النسيج المثار سابقاً
الرجفان الأذيني، الرجفان البطيني	لانظميات شائعة تشمل على عودة الدخول السريع والحركة العشوائية للنبضات عبر نسيج الأذينين أو البطينين؛ وإن الرجفان البطيني (ولكن ليس الأذيني) يصبح مميتاً إن لم يتم إنهاؤها خلال دقائق قليلة
فترة العصيان الفعالة	الفترة التي يجب أن تمر بعد بلوغ النبضة للذروة في مكان ما من القلب قبل أن يتمكن كمون فعل جديد من الانتقال في هذه الخلية أو النسيج
أدوية المجموعة I, II, III, IV	طريقة لتصنيف مضادات اللانظميات، وهي تدعى أحياناً تصنيف فوغان - ويليامز، وهو يعتمد على القناة أو المستقبل المتأثر
تسرع قلب عقدي	لانظمية شائعة بعودة الدخول تمر عبر العقد AV؛ دارة عود الدخول
لانظمية عودة الدخول	لانظمية تحدث بسبب شذوذ النقل، وهي تشتمل على المرور المتكرر للنبضة عبر النسيج الذي تمت استثارته بنفس النبضة
التثبيط الانتقائي	هو قدرة أدوية معينة على التثبيط الانتقائي للمناطق ذات الأغشية الأكثر قابلية للاستثارة، وهذا ما يجعل المناطق الأخرى غير متأثرة نسبياً
التسرع البطيني	لانظمية شائعة جداً، وهي غالباً ما تترافق مع احتشاء العضلة القلبية؛ وقد يشتمل تسرع القلب البطيني على ذاتية شاذة أو نقل شاذ، وهو عادة ما يخفض نتاج القلب وقد يتدهور إلى رجفان بطيني؛ ولهذه الأسباب فإنه يستلزم معالجة فورية

المفاهيم

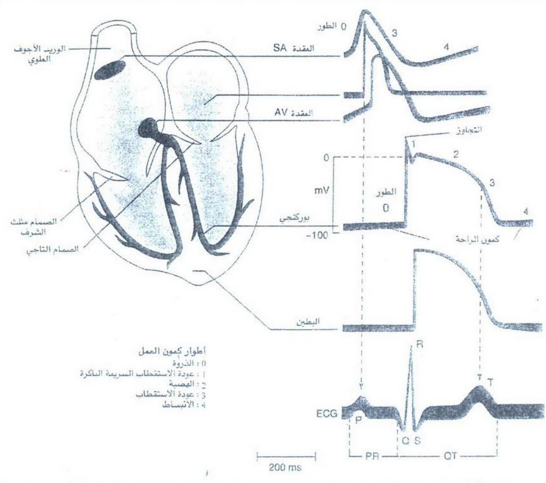
من الشائع أن تحدث اللانظميات القلبية بوجود مرض قلبي سابق. وهي أشيع سبب للموت عند المرضى المصابين باحتشاء عضلة قلبية. كما أنها أيضاً أخطر تظاهر للتسمم بالديجيتال وهي غالباً ما تترافق مع التخدير، فرط نشاط الدرق، واضطرابات الشوارد.

الفيزيولوجية المرضية

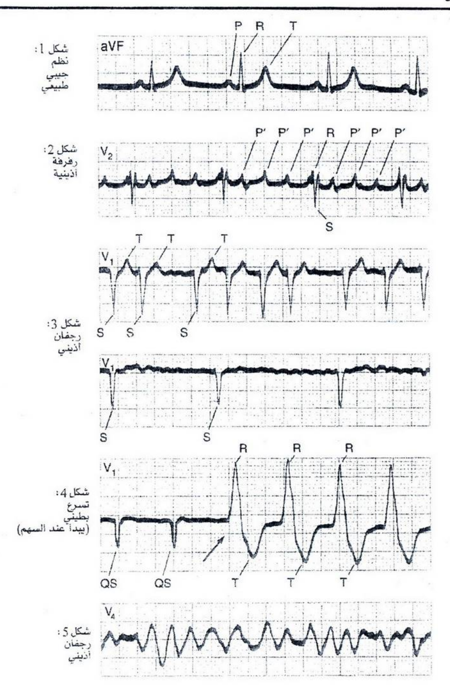
A. ما هي اللانظميات؟ يعتمد عمل القلب الطبيعي على توليد نبضة في ناظم الخطى الطبيعي (وهو العقدة الجيبية الأذينية [SA]) ونقلها عبر عضلة الأذين، ثم عبر العقدة الأذينية البطينية (AV)، ثم عبر جهاز بوركنجي

الناقل، ثم إلى عضلة البطين (شكل 14-1) ويستلزم ناظم الخطى والنقل الطبيعيين وجود كمونات فعل طبيعية (وهي تعتمد على فعالية قنوات الصوديوم، الكلسيوم، البوتاسيوم) وذلك في ظل التحكم الذاتي المناسب. ولذلك تعرف اللانظميات بطريقة النفي أي أن أي نظم ليس بنظم جيبي طبيعي (NSR) هو لانظمية.

E. **آليات توليد اللانظميات:** إن الذاتية الشاذة abnormal automaticity والنقل الشاذ (بعودة الدخول) هما الآليتان الرئيسيتان للانظميات. ومن اللانظميات الهامة سريرياً نذكر **الرفرفة الأذينية، الرجفان الأذيني** (AF)، عود الدخل العقدي الأذيني البطيني (نوع شائع من التسرع فوق البطيني [SVT])، **الضربات البطينية** الباكرة (PVBs)، **التسرع البطيني** (VT)، **والرجفان البطيني** (AF). ويبين الشكل 14-2 أمثلة على مخططات الكهربائية القلب تبين نظماً جيبياً طبيعياً وبعض هذه اللانظميات الشائعة. إن **Torsade de Pointes** هو لانظمية بطينية ذات أهمية دوائية كبيرة لأنها غالباً ما تنجم عن مضادات اللانظمية، خاصة الأدوية التي تطيل فاصلة QT. يظهر على التخطيط على شكل تسرع بطيني عديد الأشكال. وغالباً ما يتأرجح ارتفاع مركب QRS صعوداً ونزولاً. كما تترافق هذه الحالة أيضاً مع **متلازمة QT الطويلة**، وهي عبارة



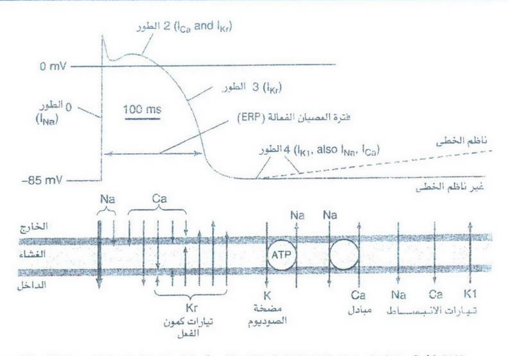
الشكل 14-1: شكل ترسيمي للقلب وللفعالية الكهربائية الطبيعية (قراءات من داخل الخلية من المناطق أن ECG هو تسجيل تظاهر موجات نزع الاستقطاب المشار إليها ومن ECG). وعودة الاستقطاب في القلب على سطح الجسم. وتتولد موجة P عبر إزالة استقطاب الأذينات، و QRS عبر إزالة استقطاب البطينات، وموجة T عبر عودة استقطاب البطينات. وإن فاصلة PR هي قياس الزمن النقل من الأذين إلى البطين، وتشير فترة QRS إلى الوقت اللازم لكل الخلايا البطينية حتى تتفعل (أي هو زمن النقل داخل البطيني). وتعكس فاصلة QT مدة كمون الفعل البطيني.



الشكل 14–2: مخططات كهربائية القلب للنظم الجيبي الطبيعي وبعض اللانظميات الشائعة. إن الموجات الرئيسية (T, S, R, Q, P) مرمزة في كل تخطيط ما عدا في الشكل 5 حيث تكن الفعالية الكهربائية عشوائية ولا يمكن تمييز أي من هذه الموجات.

عن تطاول موروث شاذ في فاصلة QT ناجم عن طفرات في جزئيات القناة I_{kr} أو I_{Na}.

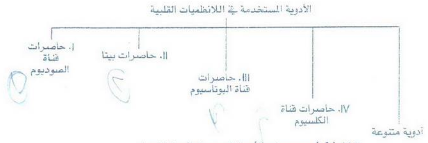
C. **الفعالية الكهربائية الطبيعية في الخلية القلبية:** إن كمونات الفعل الخلوية المبينة في الشكل 14–1 هي نتيجة لحركة الشوارد عبر الأقنية المرتبطة بالفولتاج وآليات النواقل. وإن هذه العمليات مبينة في الشكل 14–3. وفي معظم أجزاء القلب، يهيمن تيار الصوديوم (I_{Na}) على صعود كمون العمل وهو أهم العوامل المحددة لنقل كمون الفعل هذا. وبعد تفعيل قصير جداً. فإنه يدخل فترة أطول من اللافعالية. وفي العقدة AV، فإن تيار الكلسيوم Ica يهيمن على ارتفاع النبضة. أما هضبة كمون الفعل فيسيطر عليتها تيار الكلسيوم (I_{ca}) وتيار البوتاسيوم المعيد للاستقطاب (I_{kr}).



الشكل 14–3: مكونات كمون فعل الغشاء (AP) في خلية بوركنجي أو خلية بطينية نموذجية. إن موجات AP، والتي يرمز لها بالأطوار 0–3، تتولد بواسطة عدة تيارات شاردية، وإن عمل مضخة الصوديوم ومبادل الصوديوم والكلسيوم ينطوي أساساً على المحافظة على حالة ثبات للشوارد ionic steady state خلال عمليات التفعيل المتكررة. لاحظ أن تيارات صغيرة لكن مهمة تحدث خلال الانبساط، (طول 4) إضافةلفعالية المضخة والمبادل. أما في خلايا غير ناظمات الخطى، فإن تيار البوتاسيوم الخارج خلال الطور 4كاف للحفاظ على كمون فعل راحة سلبي ثابت، كما هو مبين في الخط الغامق إلى يمين المخطط. إلا أنه في خلايا نواظم الخطى، فإن تيار البوتاسيوم أصغر وتكون تيارات عودة الاستقطاب (صوديوم، كالسيوم، أو كلاهما) خلال الطور 4كبيرة بما يكفي للنزع التدريجي لاستقطاب الخلية خلال الانبساط (مبينة بالخط المتقطع).

وعند نهاية الهضبة، فإن I_{Kr} يسبب عودة استقطاب سريعة. وتتعلق فترة عصيات الخلية القلبية بمدى سرعة تحرر قنوات الصوديوم من التثبيط (التعطيل inactivation). وإن التحرر من عدم الفعالية يعتمد على كل من كمون الغشاء (والذي يتفاوت تبعاً لزمن عودة الاستقطاب وتركيز البوتاسيوم خارج الخلية) وعلى أفعال الأدوية التي ترتبط إلى قناة الصوديوم، إي حاصرات أقنية الصوديوم. إن الآليات الناقلة (مضخة الصوديوم ومبادل الصوديوم والكلسيوم) تساهم بشكل قليل فقط في شكل كمون العمل (إلا أنها مهمة جداً للمحافظة على المدروج الشاردي الذي تعتمد عليه تيارات الصوديوم والكلسيوم والبوتاسيوم). وتعمل مضادات اللانظميات على واحد أو أكثر من التيارات الرئيسية الثلاثة (I_{Kr}, I_{Ca}, I_{Na}) أو على أنظمة المرسال الثانوي التي تقوم بتعديل هذه التيارات.

D. **التصنيف الدوائي:** غالباً ما تصنف مضادات اللانظيمات باستخدام نظام يعتمد بشكل ضعيف على الأقنية أو المستقبلات المشتركة في آلية تأثير هذه الأدوية (شكل 14–4). ويحدد هذا النظام أربعة مجموعات، وهي عادة ما يرمز لها بالأرقام الرومانية I-IV:



شكل 14–4: مجموعات الأدوية المدروسة في هذا الفصل.

I. حاصرات قناة الصوديوم
II. حاصرات بيتا
III. حاصرات قناة البوتاسيوم
IV. حاصرات قناة الكلسيوم

وهناك مجموعة تضم أدوية مختلفة هي الأدينوزين، الديجيتال، شاردة البوتاسيوم، وشاردة المغنزيوم.

المجموعة I (المخدرات الموضعية)

A. **الأنواع الرئيسة:** يمكن تقسيم أدوية المجموعة I على أساس تأثيراتها على مدة كمون الفعل. إن أدوية المجموعة IA (النمط الرئيسي لها هو الكينيدين) تطيل كمون الفعل. أما أدوية المجموعة IB فتقصر من كمون الفعل في بعض النسج القلبية (نمطها الرئيسي هو الليدوكائين). أما أدوية المجموعة IC فلا تأثير لها على مدة كمون الفعل (النمط الرئيسي لها Flecainide).

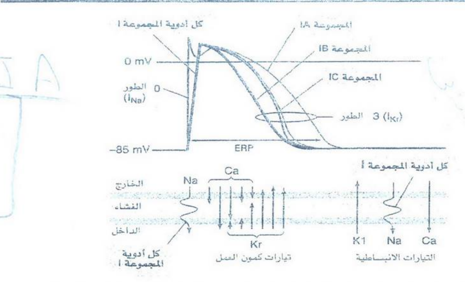
B. **آلية التأثير:** على اعتبارها مخدرات موضعية، فإن كل أدوية المجموعة I تبطئ أو تحصر النقل (خاصة في الخلايا منزوعة الاستقطاب) وتبطئ أو تخمد نواظم الخطى الشاذة حيثما تعتمد هذه الآليات على أقنية الصوديوم. وترتبط الأدوية المفيدة الحاصرة لقناة الصوديوم إلى مستقبلاتها بشكل أسهل كثيراً عندما تكون هذه القناة مفتوحة أو غير مفعلة منه عندما تكون بحالة عود استقطاب كامل ومتحررة من دورة التنشيط السابقة. وتستهلك الأقنية الشاردية في النسيج المولد للانظميات وقتاً أطول في الحالة اللامفعله أو المفتوحة من مما تفعله الأقنية في النسيج الطبيعي. ولذلك، فإن مضادات اللانظميات هذه تقوم بحصر القنوات في النسيج الشاذ بشكل أكثر فعالية من الأقنية في النسيج الطبيعي. وكنتيجة لذلك، فإن حاصرات قنوات الصوديوم المضادة للانظميات تعتمد على الحالة **state-dependent أو تعتمد على مدى استعمال الأقنية use-dependent** في عملها أي أنها تثبط انتقائياً النسيج الذي يُنزع استقطابه بشكل كثير التكرار (مثلاً خلال تسرع القلب الشديد) أو انتقائياً للنسيج الذي يكون منزوع الاستقطاب نسبياً خلال الراحة (بسبب نقص الأكسجة مثلاً). إن تأثيرات الأدوية الرئيسية للمجموعة I ملخصة في الجدول 14-2 والشكل 14-5.

1. **الأدوية التي تعمل عمل المجموعة IA:** إن الكينيدين هو الدواء الرئيسي للمجموعة IA. وتشتمل الأدوية الأخرى ذات عمل المجموعة IA على الأميودارون، بروكائين أميد، والديزوبيراميد. وهي تؤثر على كل من اللانظميات الأذينية والبطينية. وتحصر هذه الأدوية I_{Na} ولذلك فهي تبطئ سرعة النقل في الأذينين، وألياف بوركنجي، والخلايا البطينية. وإن الانخفاض في سرعة النقل البطيني ينجم عنها ازدياد مدة QRS على ECG. بالإضافة لذلك، فإن هذه الأدوية تحصر I_{Kr}. ولذلك، فإنها تزيد من كمون الفعل (AP) وفترة العصيان الفعالة (ERP) إضافة

جدول 14-2: خصائص الأنماط الرئيسية لمضادات اللانظميات.

الدواء	المجموعة	نصف العمر	طريقة الإعطاء	فاصلة PR	مدة QRS	فاصلة QT
Adenosine	المتنوعة	3 ثوان	IV	↑	–	–
Amiodarone	III, IA	1–10 أسبوع	فموي، IV	↑	↑↑	↑↑↑↑
Bretylium	III	4 سا	IV	–	–	–[1]
Disopyramide	IA	6–8 سا	فموي	↑[2] أو ↓	↑↑	↑↑
Esmolol	II	10 د	IV	↑↑	–	–
Flecainide	IC	20 سا	فموي	↑ (طفيف)	↑↑	–
Ibutilide, dofetilide	III	6–7 سا	فموي	–	–	↑↑↑
Lidocaine	IB	1–2 سا	IV	–	–[3]	–
Mexiletine tocainide	IB	12 سا	فموي	–	–[3]	–
Procainamide	IA	2–4 سا	فموي، IV	↓ أو ↑[2]	↑↑	↑↑
Propranolol	II	8 سا	فموي، IV	↑↑	–	–
Quinidine	IA	6 سا	فموي، IV	↓ أو ↑[2]	↑↑	↑↑↑
Sotalol	III	7 سا	فموي	↑	–	↑↑↑
Verapamil	IV	7 سا	فموي، IV	↑↑	–	–

[1] يزيد البريتيليوم من مدة كمون الفعل في الخلايا الاقفارية.
[2] يمكن أن تنقص PR عبر الفعل المضاد للموسكارين أو تزداد عبر الفعل الحاصر للقناة.
[3] إن الليدوكائين والميكسيليتين والتوكينيد تبطئ من سرعة النقل في الخلايا البطينية القفرة منزوعة الاستقطاب لكن ليس في النسج الطبيعية.



الشكل 14-5: شكل ترسيمي لتأثيرات أدوية المجموعة I. لاحظ أن كل أدوية المجموعة I تنقص كلاً من تيارات الصوديوم في الطور 0 والطور 4 في الخلايا المعرضة (تبدو كخطوط غامقة). كما أن أدوية المجموعة IA تنقص من تيار البوتاسيوم (Ikr) وتطيل مدة AP هذا ينجم عنه تطاول كبير في فترة العصيات الفعالة. إن لأدوية المجموعة IB والمجموعة IC تأثيرات مختلفة (أو ليس لها أي تأثيرات) على تيار البوتاسيوم وبذلك فهي تقصر أو لا يكون لها تأثير على مدة كمون الفعل.

لإبطاء سرعة النقل ونواظم الخطى المنتبذة. إن الزيادة في مدة كمون الفعل تولد زيادة في فاصلة QT (جدول 14-2). إن للأميودارون تأثيرات مشابهة على تيار الصوديوم وهو الأكثر إطالة لـ AP. وهو غالباً ما يعتبر من أدوية المجموعة III حتى وإن كان من الواضح أنه يحصر قنوات الصوديوم والذي هو من فعل أدوية المجموعة I.

2. **الأدوية التي تعمل عمل المجموعة IB**: إن الليدوكائين هو الدواء الرئيس لأدوية هذه المجموعة. وهناك أيضاً الـ Mexiletine والـ Tocainide. ويعمل الليدوكائين بشكل انتقائي على نسيج بوركنجي أو النسيج البطيني المصاب بالإقفار أو منزوع الاستقطاب وله تأثير قليل على النسيج الأذيني؛ وينقص هذا الدواء من مدة كمون الفعل. ولكن نظراً إلى أنه يبطء تحرر قنوات الصوديوم من الوضع الغير فعال، فإنه لا يقصر (بل حتى أنه حتى أنه يمكن أن يطيل) من فترة العصيان الفعالة. وإن الـ Mexiletine والـ Tocainide تأثيرات مشابهة. ونظراً إلى أن لهذه الأدوية تأثيرات قليلة على الخلايا القلبية السوية، فإن تأثيراتها على ECG قليلة (جدول 14-2). إن الـ phenytoin هو مضاد اختلاج وهو ليس مقدر موضعي حقيقي، وهو يصنف أحياناً مع أدوية المجموعة IB لأنه يمكن أن يستخدم لمعاكسة اللانظميات المحدثة بالديجيتال. وهو يشبه الليدوكائين في افتقاره إلى التأثير المهم على ECG السوي.

3. **الأدوية التي تعمل عمل المجموعة IC**: إن الـ Flecainide هو الدواء الرئيس لأدوية المجموعة IC. إن encainide والـ moricizine والبروبافينون propafenone هي أيضاً أعضاء في هذه المجموعة. ولا تأثير لهذه الأدوية على مدة كمون الفعل البطيني ولا على فاصلة QT. إلا أن هذه الأدوية هي مثبطات قوية لتيار الصوديوم، وبإمكانها إبطاء سرعة النقل في الخلايا البطينية والأذينية إلى حد كبير. وهي تزيد من مدة QRS على ECG.

C. **الحرائك الدوائية**: انظر الجدول 14-2.

D. **الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية**:

1. **أدوية المجموعة IA**: يستخدم quinidine في كل أنواع اللانظميات، خاصة تلك المزمنة والتي تتطلب معالجة خارج المستشفى. ويمكن أن تستجيب له كلا اللانظميات الأذينية والبطينية. وإن لـ procainamide وdisopyramide استعمالات مشابهة. كما يشيع استخدام البروكائين أميد في اللانظميات الحادثة خلال الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية.

ويسبب الكينيدين حدوث حالة التسمم بالكينا cinchonism (صداع، دوار، طنين)؛ تثبيط عضلة القلب؛ انزعاج هضمي؛ وارتكاسات أليرجية (مثل فرفرية نقص الصفيحات). وكما نوحظ في الفصل 13، فإن الكينيدين يقلل من تصفية الديجوكسين وقد يزيد من التراكيز المصلية له بشكل خطر: ويسبب البروكائين أميد هبوط التوتر الشرياني (خاصة عندما يستعمل بالطريق الجهازي) ومتلازمة عكوسة شبيهة بالذأب الحمامي. إن للديزوبيراميد تأثيرات جلية مضادة للموسكارين وهو قد يحرض حدوث قصور قلب احتقاني.

إن أدوية المجموعة IA يمكن أن تسبب حدوث لانظيمات جديدة. وإن حالة Torsade de pointes تترافق بشكل خاص مع الكينيدين والأدوية الأخرى التي تطيل فترة AP (ما عدا الأميودارون). وسنناقش التأثيرات الجانبية للأميودارون لاحقاً.

وعادة ما يفاقم فرط بوتاسيوم الدم التأثيرات الجانبية القلبية لأدوية المجموعة I. وغالباً ما تتم معالجة الجرعة المفرطة لهذه الأدوية بلاكتات الصوديوم sodium lactate (لمعاكسة اللانظيمات الناجمة عن هذه الأدوية) وبمشابهات الودي الرافعة للضغط (لمعاكسة هبوط الضغط الناجم عنها) إذا ما دعت الحاجة لذلك.

2. **أدوية المجموعة IB:** يفيد الليدوكائين في اللانظيمات البطينية الحادة، خاصة الحادثة في سياق الإقفار، كما يحدث مثلاً بعد احتشاء العضلة القلبية. ولا تستجيب اللانظيمات الأذينية إلا إذا كانت ناجمة عن الديجيتال. وإن mexiletine والتوكينيد تأثيرات مشابهة وهي تعطى عن طريق الفم، وعادة ما يعطى الليدوكائين وريدياً، إلا أن إعطاؤه في العضل ممكن أيضاً. وهو لا يعطى أبداً عن طريق الفم وذلك لأن تأثير المرور الأول first-pass الذي يخضع له كبير جداً ويمكن لمستقبلاته أن تكون سامة للقلب.

نادراً ما يسبب الـ Lidocaine والـ mexiletine والـ Tocainide التأثيرات الجانبية التقليدية للمخدرات الموضعية (مثل تنبيه CNS، بما فيها الاختلاجات)؛ التثبيط القلبي الوعائي (عادة طفيف الأثر)؛ والأليرجية (عادة ما يحدث طفح إلا أنه قد يمتد ليصبح تأقاً). ويمكن Tocainide أن يسبب غياب المحببات agranulo cytosis. كما يمكن لهذه الأدوية أيضاً أن تحرض حدوث لانظيمات، ولكن هذا أقل شيوعاً مما يسببه أدوية المجموعة IA. ويزيد فرط بوتاسيوم الدم من السمية القلبية.

3. **أدوية المجموعة IC:** إن flecainide فعال في كل من اللانظيمات الأذينية والبطينية إلا أن استخدامه مقبول فقط لتسرعات القلب البطينية المعندة التي تميل إلى أن تتفاقم الرجفان البطيني VF في أي وقت مما يسبب حدوث «الموت المفاجئ»، وأيضاً لأنواع محددة من التسرعات الفوق بطينية المعنده.

إن للفليكينيد ومشابهاته congeners احتمالاً أكبر من باقي مضادات اللانظيمات لأن يفاقم أو يسبب حدوث اللانظميات (تأثير مسبب للانظميات). وإن هذا التأثير الجانبي بدأ جلياً في تجربة اللانظميات القلبية Cardiac Arrhytmin Suppression Trial (CAST) وهي تجربة سريرية كبيرة على أدوية المجموعة IC عند الناجين من احتشاء العضلة القلبية. ولقد بينت نتائج التجربة أن أدوية المجموعة IC سبب وفيات أكثر مما سببه الدواء الموهم placebo. ولذلك يقتصر استخدام أدوية المجموعة IC اليوم على اللانظيمات التي فشلت في الاستجابة للأدوية الأخرى. وتسبب هذه الأدوية أيضاً تأثيرات جانبية على CNS تشابه تلك التي يحدثها المخدرات الموضعية. ويزيد فرط بوتاسيوم الدم من السمية القلبية لهذه الأدوية.

4. **الأميودارون كحالة خاصة:** إن الأميودارون amiodarone فعال في معظم أنواع اللانظيمات وهو يعتبر الأكثر فعالية من بين جميع اللانظيمات. وهذا قد يعود إلى أن له طيف تأثير واسع: فهو يحصر قنوات الصوديوم والكلسيوم والبوتاسيوم ومستقبلات بيتا. إلا أنه وبسبب تأثيراته الجانبية، فإنه يدخر لاستخدامه في اللانظميات المقاومة للأدوية الأخرى.

يسبب الأميودارون ترسبات بلورية في القرنية والجلد، سوء وظيفة درقية (نقص أو فرط نشاط)، مذل paresthesia، رجفان tremor، وتليف رئوي. ونادراً ما يسبب الأميودارون حدوث لانظيمات جديدة، وربما يعود ذلك إلى أنه يحصر قنوات الكلسيوم وحاصرات بيتا إضافة لقنوات الصوديوم والبوتاسيوم.

المجموعة II (حاصرات بيتا)

A. **الأنماط الرئيسية، الآليات، والتأثيرات:** لقد درست حاصرات بيتا بتفصيل أكبر في الفصل 10. إن البروبرانولول والإزمولول هما النمطان الرئيسيان لحاصرات بيتا المضادة للانظيمات. إن آلية تأثيرها في اللانظيمات يعود أساساً لحصر مستقبلات بيتا القلبية وإنقاص cAMP، وهذا يؤدي إلى تخفيض كل من تيارات الصوديوم والكلسيوم وتثبيط نواظم الخطى الشاذة. إن العقدة AV حساسة بشكل خاص لحاصرات بيتا؛ وعادة ما يحدث تطاول لفاصلة PR بتأثير أدوية المجموعة II (الجدول 14-2). وفي بعض الحالات يمكن لهذه الأدوية أن يكون لها بعض التأثير المخدر الموضعي (حاصر لقنوات الصوديوم) في القلب، ولكن هذا التأثير نادر على الأرجح في التراكيز المستخدمة سريرياً.

B. **الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية:** إن الإزمولول هو حاصر بيتا ذو مدة تأثير قصيرة جداً ويعطى وريدياً، هو يستخدم حصرياً في اللانظميات الحادة. ويشيع استخدام البروبرانولول والميتوبرولول والتيمولول كأدوية وقائية عند المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة قلبية. وتعطي هذه الأدوية تأثيراً واقياً لمدة سنتين أو أكثر بعد الاحتشاء.

إن التأثيرات الجانبية لحاصرات بيتا هي نفسها عند مرضى اللانظميات أو عند مرضى الحالات الأخرى. وفي حين أن مرضى اللانظميات غالباً ما يكونون أكثر عرضة لانخفاض نتاج القلب الناجم عن حاصرات β

من المرضى ذووا القلوب السوية، فإنه تجب ملاحظة أن الاستخدام الحكيم لهذه الأدوية يقلل من الترقي نحو قصور القلب الاحتقاني المزمن (الفصل 13) ويقلل أيضاً من حدوث اللانظميات التي يمكن أن تكون مميتة في هذه الحالة.

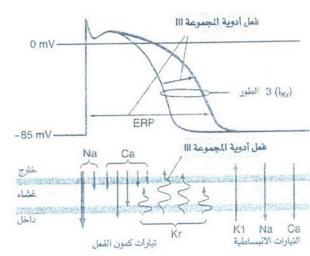
> **مهارة حفظية: مميزات حاصرات بيتا**
> **(انظر الفصل 10)**
>
> وصف المجموعات الهامة لحاصرات بيتا، مع شرح الحرائك الدوائية الأساسية، وأفعال الدواء على الجسم. *الجواب في نهاية الفصل.*

المجموعة III (حاصرات أقنية البوتاسيوم)

A. **الأنواع الرئيسة:** إن الـ sotalal والـ ibutilide هما النمطان الرئيسيان لأدوية المجموعة III. إن السوتالول هو مركب مرآتي، أي أن له مماكبين بصريين. المماكب الأول هو حاصر بيتا فعال، وكلا المماكبان يساهمان في الفعل المضاد للانظميات. وإن المحضرات السريرية له تحتوي كلا المماكبين. إن الدوفيتيليد dofetilide هو دواء جديد حاصر لأقنية البوتاسيوم. أما الأميودارون فهو غالباً ما يصنف ضمن أدوية المجموعة III لأنه يطيل بشكل ملحوظ مدة AP إضافة لحصر أقنية الصوديوم. إن البريتيليوم (bretylium) هو دواء قديم يجمع بين التأثيرات العامة الشالة للودي والتأثير الحاصر لأقنية البوتاسيوم في النسج المصابة بالإقفار.

B. **الآلية والتأثيرات:** إن ابرز ما يميز أدوية المجموعة III هو إطالة مدة كمون الفعل. وتنجم هذه الإطالة عن حصر أقنية البوتاسيوم I_{Kr} المسؤولة عن عودة استقطاب كمون الفعل (شكل 14-6). تسبب إطالة AP ازدياد فترة العصيان الفعالة وتقلل من قدرة القلب على الاستجابة لتسرعات القلب الشديدة. ويحدث كل من الساتولول والابيوتيليد والدوفيتيليد والأميودارون (والكينيدين، انظر ما سبق) نفس هذا التأثير على معظم الخلايا القلبية؛ ولذلك يبدو تأثير هذه الأدوية على ECG على شكل ازدياد في فاصلة QT. إن N- استيل بروكائين أميد (NAPA) هو مستقلب للبروكائين اميد وهو يطيل أيضاً بشكل كبير من كمون الفعل وفاصلة QT. والبريتيليوم من ناحية أخرى يسبب إطالة AP بشكل رئيسي في الخلايا الإقفارية وتسبب تأثيرات قليلة على ECG.

C. **الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية:** يستخدم البريتيليوم فقط في علاج اللانظميات المعندة الحادثة بعد احتشاء العضلة القلبية، مثل الرجفان البطيني المعاود. ويمكن لهذا الدواء نادر الاستخدام قد



الشكل 14-6: شكل ترسيمي لتأثيرات أدوية المجموعة III. إن كل أدوية المجموعة III تطيل مدة AP في الخلايا القلبية المعرضة عبر إنقاص البوتاسيوم الخارج، في الطور 3 (I_{Kr}، الخطوط المتموجة). إن التأثير الرئيسي هو إطالة فترة العصيان الفعالة. لاحظ أن تيار البوتاسيوم الذي يحدث في الطور 4 أثناء الانبساط (I_{K1}) لا يتأثر بهذه الأدوية.

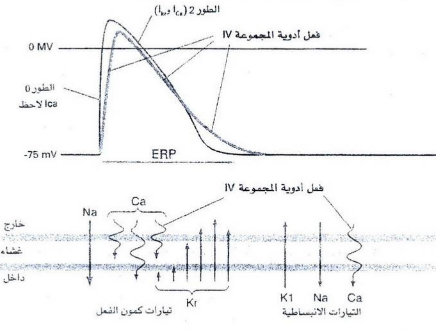
يحرض حدوث لانظميات جديدة أو هبوط ضغط شديد، ويشيع استخدام السوتالول أكثر وهو متوفر لإعطائه بطريق الفم (جدول 14-2). ويمكن أن يسبب السوتالول حدوث torsade de pointes إضافة لعلامات الحصر الزائد لمستقبلات بيتا مثل بطء القلب الجيبي أو الربو. وينصح باستخدام الابيوتيليد والدوفيتيليد من أجل الرفرفة والرجفان الأذيني. وإن أهم تأثير جانبي لهما هو حدوث torsade de pointes. إن التأثيرات الجانبية للأميودارون وبقية أدوية المجموعة IA (والتي تشابه أدوية المجموعة III في حصرها لقنوات البوتاسيوم I_{kr}) مذكور مع أدوية المجموعة IA.

المجموعة IV (حاصرات الكالسيوم)

A. **الأنواع الرئيسة:** إن الفيراباميل verapamil هو النمط الرئيسي. كما أن الديلتيازم هو أيضاً مضاد لانظميات فعال على الرغم من أن استخدامه في هذا المجال غير موافق عليه. أما النيفيديبين وغيرها من مركبات الداي هيدروبيريدين فهي غير مفيدة كمضادات لانظميات، وذلك قد يعود على أنها تخفض الضغط الشرياني بشكل يؤدي إلى حدوث فعالية ودية معاوضة متجهة إلى القلب. وإن هذا التأثير الأخير يسهل بدلاً من أن يكبت اللانظميات.

B. **الآلية والتأثيرات:** إن الفيراباميل والديلتازم فعالين في اللانظميات التي يجب أن تعبر النسيج القلبي المعتمد على الكالسيوم (مثل العقدة الأذينية البطينية). وتسبب هذا الأدوية في النسج التي تتطلب مشاركة النوع L من أقنية الكالسيوم تثبيطاً إنتقائياً لتيار الكالسيوم يعتمد على حالة الكالسيوم أو على مدى استخدام هذه الأقنية (الشكل 14-7). وتنقص سرعة النقل وتزداد فترة العصيات الفعالة عن طريق هذه الأدوية كما تزداد فاصلة PR (جدول 14-2).

C. **الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية:** إن حاصرات أقنية الكالسيوم فعالة في تحويل عودة الدخول في العقدة الأذينية البطينية (تعرف أيضاً باسم تسرع القلب العقدي) إلى ناظم جيبي طبيعي. واستخدامها الرئيسي هو في الوقاية من حدوث هذه اللانظميات العقدية عند المرضى المعرضين لتكرار حدوثها. كما أن هذه الأدوية فعالة عن طريق الفم؛ وإن الفيراباميل متوفر أيضاً للإعطاء بالطريق الخلالي (جدول 14-2). وإن أهم تأثير جانبي للفيراباميل هو فرط التأثير الدوائي، حيث أن القلوصية القلبية والنقل عبر العقدة AV وضغط الدم يمكن أن تنقص بشكل كبير. راجع الفصل 12 من أجل الاستزادة حول التأثيرات الجانبية.



الشكل 14-7: شكل ترسيمي لتأثيرات أدوية المجموعة IV في الخلايا القلبية المعتمدة على الكلسيوم في العقدة AV (لاحظ أن ارتفاع AP يعود بشكل رئيسي إلى تيار الكلسيوم). وتنقص أدوية المجموعة IV من تيار الكلسيوم الداخل خلال كمون العمل وخلال الطور 4 (الخطوط المتموجة). وكنتيجة لذلك، تتباطأ سرعة النقل في العقدة AV ويطول زمن العصيات، كما يتباطأ نزع استقطاب ناظم الخطئ خلال الطور 4 أيضاً فيما لو نجمت عن تيار كالسيوم زائدة عن الحد.

مضادات اللانظميات متنوعة

A. **الأدينوزين:** إن الأدينوزين هو من مكونات الجسم الطبيعية، ولكنه عندما يعطى بجرعات عالية (6-12 ملغ) على شكل دفعة وريدية فإن الدواء يبطئ بشكل كبير من النقل في العقدة الأذينية البطينية (جدول 14-2)، ربما عبر إحداث حالة فرط استقطاب هذا النسيج (عبر ازدياد i_{Kr}) وعبر تخفيض تيار الكلسيوم. وإن الأدينوزين فعال جداً في إنهاء لانظميات العقدة AV، ونظراً لأن تأثيراته الجانبية قليلة جداً فقد أضحى الدواء المفضل لعلاج هذه النوع من اللانظميات. وإن للادينوزين فترة تأثير قصيرة جداً (حوالي 15 ثانية). وتشتمل التأثيرات الجانبية التبيغ وهبوط الضغط، ولكن بسبب قصر مدة تأثير الأدينوزين، فإن هذه التاثيرات لا تحد من استخدامه. كما يمكن أن يحدث ألم صدري وزلة تنفسية.

B. **مركبات الديجيتال:** لقد درست تأثيرات الديجيتال في الفصل 13. ويستخدم أحياناً تأثير الديجيتال على القلب بفعل مشابه لنظير الودي في معالجة اللانظميات السريعة الأذينية أو تلك الحادثة في العقدة AV. ففي الرفرفة أو الرجفان الأذيني، فإن الديجيتال يبطئ من النقل الأذيني البطيني بشكل يكفي لحماية البطينين من السرعات العالية جداً. وفي اللانظيمات الحادثة بعودة الدخول في العقدة AV، فإن الديجيتال يمكن أن يمارس فعلاً مثبطاً يكفي لإنهاء هذه اللانظميات. ولقد أضحى هذا الاستخدام للديجيتال أقل شيوعاً منذ إن تم استعمال حاصرات الكلسيوم والأدينوزين كأدوية مضادة للانظميات.

C. **شاردة البوتاسيوم:** يقوم البوتاسيوم بتثبيط نواظم الخطى المنتبذة، بما فيها تلك الناجمة عن التسمم بالديجوكسين. ويترافق نقص بوتاسيوم الدم مع زيادة حدوث اللانظميات، وخاصة عند المرضى اللذين يتاولون الديجوكسين. وعلى العكس، فإن مستويات البوتاسيوم الزائدة تثبط النقل ويمكن أن تسبب لانظميات بعودة الدخول. ولذلك فعند معالجة اللانظيمات، فإننا يجب أن نقيس مستوي بوتاسيوم المصل وتصحيحه إذا كان شاذاً.

D. **شاردة المغنزيوم:** لم تدرس شاردة المغنزيوم كما درست شاردة البوتاسيوم إلا أنه يبدو أن لها تأثيرات مثبطة مشابهة على اللانظميات الناجمة عن الديجوكسين. كما يبدو أيضاً أن المغنزيوم فعال في بعض حالات torsade de pointes.

قائمة الأدوية: انظر الجدول 14-2

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو ستممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-3: مريض مسن مصاب بالتهاب مفاصل رثواني وداء قلبي مزمن، ويُراد مع إعطاءه البروكائين اميد. وهو يتناول الديجوكسين وهيدروكلورتيازيد والبوتاسيوم لمعالجة الداء القلبي.

1. عند اتخاذك قرار معالجته بالبروكائين اميد، فأي من العبارات التالية صحيح؟
   (A) إن البروكائين أميد قد يسيء أو يسبب حدوث فرط نشاط الدرق
   (B) إن البروكائين اميد غير فعال في معالجة اللانظميات البطينية
   (C) يطيل البروكائين اميد من فترة العصيان الفعالة في الخلايا الأذينية والبطينية
   (D) من الشائع إحداث البروكائين اميد لنقص الصفيحات
   (E) من الشائع إحداث البروكائين للغثيان والصداع والطنين
2. لدى وضع برنامج علاجي بالبروكائين اميد لهذا المريض، فأي من العبارات التالية هي الأصح؟
   (A) إن احتمال تداخل الدواء مع الديجوكسين يدفع إلى قياس مستويات الديجوكسين في الدم قبل وبعد البدء بالبروكائين اميد
   (B) يجب تجنب حدوث فرط بوتاسيوم الدم لإنقاص احتمال التسمم بالبروكائين اميد
   (C) لا يمكن استعمال البروكائين اميد إذا ما كان لدى المرضى ربو لأن لهذا الدواء تأثراً حاصراً لمستقبلات بيتا.
   (D) إن للبروكائين اميد تأثيراً يبلغ 20-30 ساعة
   (E) إن البروكائين أميد غير فعال إذا ما أعطي عن طريق الفم
3. إذا ما ظهرت على المريض أعراض تسمم شديد بالبروكائين اميد بسبب جرعة مفرطة منه، فإن المعالجة المنطقية تنطوي على الإعطاء الفوري لـ

(A) خالب chelator للكالسيوم مثل EDTA

(B) ديجيتال

(C) KCl

(D) نتروبروسايد

(E) لاكتات الصوديوم

4. عادة ما يؤدي الليدوكائين عند استخدامه كمضاد للانظميات إلى

(A) زيادة مدة كمون الفعل

(B) زيادة القلوصية

(C) زيادة فاصلة PR

(D) إنقاص الذاتية الشاذة

(E) إنقاص كمون الراحة

5. يمكن استخدام كل ما يلي للمعالجة الفموية المزمنة للانظميات ما عدا

(A) Amiodarone

(B) Disopyramide

(C) Esmolol

(D) Quinidine

(E) Verapamil

6. فتاة عمرها 16 سنة لديها هجمات انتيابية من تسرع القلب. إن مضاد اللانظميات الأفضل في معظم الحالات الحادة لتسرع القلب الناشئ من العقدة AV هو

(A) Adenosine

(B) Amiodarone

(C) Flecainide

(D) Propranolol

(E) Quinidine

7. أدخل مريض إلى المستشفى لدراسة ECG الشاذ لديه ويعتقد أنه تناول جرعة مفرطة من دواء مضاد للانظميات. أي من الأدوية التالية وما يرافقه من تأثيرات على ECG صحيح؟

(A) Quinidine: ازدياد فاصلة PR وانخفاض فاصلة QT

(B) Flecainide: ازدياد فاصلة QT, QRS, PR

(C) Verapamil: ازدياد فاصلة PR

(D) Lidocaine: قصر فاصلة RP, QRS

(E) Metoprolol: ازدياد مدة QRS

8. إن الأدوية التي تنقص تيار البوتاسيوم (I_{kr}) وبالتالي تطيل مدة كمون الفعل تشتمل على كل مما يلي ما عدا

(A) Amiodarone

(B) Ibutilide

(C) Lidocaine

(D) Quinidine

(E) Sotalol

9. تشتمل التأثيرات الجانبية للكوينيدين على أي مما سيأتي؟

(A) التسمم بالكينا cinclonism

(B) إمساك

(C) الذأب الحمامي

(D) ازدياد تصفية الديجوكسين

(E) تحريض حدوث فرط نشاط الدرق

10. إن الدواء الذي يسبب فرط استقطاب يمنع نقل النبضات في العقدة AV هو

(A) Adenosine

(B) Digoxin

(C) Lidocaine

(D) Quinidine

(E) Verapamil

11. أي مما سيأتي هو دواء فعال عن طريق الفم يحصر أقنية الصوديوم وينقص من مدة كمون الفعل؟

(A) Adenosine

(B) Amiodarone

(C) Disopyramide

(D) Esmolol

(E) Fidocaine

(F) Lidocaine

Mexiletine (G)
Procainamide (H)
Quinidine (I)
Verapamil (J)

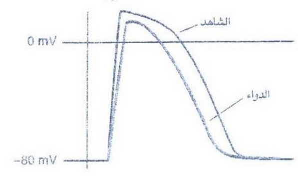
12. أي مما سيأتي يبطئ النقل عبر العقدة الأذينية البطنية وتأثيره الأساسي هو مباشرة على قنوات الكلسيوم من النمط L؟

Adenosine (A)
Amiodarone (B)
Disopyramide (C)
Eisopyramide (D)
Flecainide (E)
Lidocaine (F)
Mexiletine (G)
Procainamide (H)
Quinidine (I)
Verapamil (J)

13. أي مما سيأتي له نصف العمر الأطول من بين كل مضادات اللانظميات؟

Adenosine (A)
Amiodarone (B)
Disopyramide (C)
Esmolol (D)
Flecainide (E)
Lidocaine (F)
Mexiletine (G)
Procainamide (H)
Quinidine (I)
Verapamil (J)

14. تم اختبار دواء في مختبر الفيزيولوجية الكهربائية لدراسة تأثيراته على كمون فعل الخلايا البطينية. ويبدو أن النتائج في الشكل أدناه. أي مما سيأتي هو الأكثر شبهاً بهذا الدواء؟



Adenosine (A)
Disopyramide (B)
Flecainide (C)
Lidocaine (D)
Verapamil (E)

توجيهات (للأسئلة 15-20): قم باختيار أحد الخيارات المرقمة أبجدياً بما يناسب أفضل ما يمكن السؤال المرقم. يمكن لكل خيار أبجدي أن يتم اختياره مرة واحدة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره مطلقاً.

Adenosine (A)
Amiodarone (B)
Disopyramide (C)
Esmolol (D)
Flecainide (E)
Lidocaine (F)

Procainamide (H) Mexiletine (G)
Verapamil (J) Quinidine (I)

15. دواء مفيد جداً في تسرع القلب فوق البطيني؛ مدة تأثيره 10–15 ثانية
16. حاصر بيتا، وهو يستخدم بالطريق الوريدي فقط
17. دواء فعال عن طريق الفم يمكن أن يسبب طفح فرفري
18. مشتق من لحاء شجرة الكينا؛ فهو قد يسبب الطنين والإسهال
19. يسبب ذأب حمامي عكوس
20. حاصر لأقنية الصوديوم ذو تأثير ضئيل على مدة AP؛ مع نسبة عالية لحدوث اللانظميات

الإجابات

1. يطيل البروكائين اميد من فترة العصيان عبر حصر أقنية الصوديوم وعبر إطالة كمون الفعل. إن كل العبارات الأخرى خاطئة. الجواب هو (**D**).
2. يسهل فرط بوتاسيوم الدم حدوث التسمم بالبروكائين اميد. إن البروكائين اميد فعال عن طريق الفم وتبلغ مدة تأثيره 2–4 ساعات (بشكله فوري التحرر). ولا يعرف أن البروكائين اميد يتداخل مع الديجوكسين كما أن فعله الحاصر لمستقبلات بيتا قليل أو معدوم. الجواب هو (**B**).
3. إن أكثر المعالجات فعالية للتسمم بالبروكائين اميد يبدو أنه لاكتات الصوديوم المركز. إن هذا الدواء يمكن أن (1) يزيد تيار الصوديوم عبر زيادة المدروج الشاردي (2) ينقص ارتباط الدواء مع المستقبل عبر قلونة النسيج. الجواب هو (**E**).
4. ينقص الليدوكائين من الذاتية automaticity في البطينين؛ ولا يغير الدواء من كمون فعل الراحة أو مدة AP ولا يزيد من القلوصية. الجواب هو (**D**).
5. إن الازمولول هو استر يتم استقلابه بسرعة حتى ولو أعطي عبر الوريد؛ وهو غير فعال فيما لو أعطي فموياً. ولذلك، فإن الازمولول غير مناسب للمعالجة المزمنة. الجواب هو (**C**).
6. إن حاصرات الكلسيوم فعالة في معالجة في معالجة تسرعات القلب فوق بطينية. إلا أن الأدينوزين هو يمثل فعاليتها في معظم حالات التسرعات العقدية الحادة وهو أقل سمية بسبب مدة تأثيره القصيرة جداً. الجواب هو (**A**).
7. إن كل الارتباطات المذكورة غير صحيحة باستثناء الفيراباميل. إن هذا الدواء المجموعة IV وهو يزيد فاصلة PR. الجواب هو (**C**).
8. إن كل أدوية المجموعة IA والمجموعة III تنقص تيار البوتاسيوم خلال الطور 3 وتطيل كمون الفعل. إن الليدوكائين هو الدواء الرئيس للمجموعة IB وهو يقصر من هذه الفترة تحت بعض الظروف. الجواب هو (**C**).
9. إن للكينيدين طيف واسع من التأثيرات الجانبية إلا أنه يسبب ازدياد (وليس نقصان) الحركة المعوية وغالباً ما يسبب الإسهال. ويسبب البروكائين اميد الذأب الحمامي، ويسبب الكوينيدين نقصان الصفيحات؛ ويسبب الأميودارون سوء وظيفة الدرق. الجواب هو (**A**).
10. إن مضاد اللانظميات الوحيد الذي يبدل من كمون الراحة للعقدة AV هو الأدرينوزين. ويبدو أنه بفعل قنوات البوتاسيوم I_{K1} في العقدة AV، ما يجعل كمون الغشاء أقرب إلى كمون نيرنست Nernst للبوتاسيوم؛ ولذلك يزيد الأدينوزين بشكل كبير من استقطاب هذا النسيج، مما يمنع انتقال كمونات العمل. الجواب هو (**A**).
11. إن أدوية المجموعة IB مثل الليدوكائين والميكسيليتين تحصر أقنية الصوديوم وتنقص من مدة كمون الفعل. إن الميكسيليتين (وليس الليدوكائين) فعال عن طريق الفم. الجواب هو (**G**).
12. إن الفيراباميل هو حاصر الكلس الموجود في القائمة. (إن الأدينوزين وحاصرات بيتا تبطئ أيضاً من النقل الأذيني البطيني إلا أنها تعمل بشكل أساسي على أقنية الكلسيوم). الجواب هو (**J**).
13. إن للأميودارون مدة التأثير الأطول من بين كل مضادات اللانظميات (جدول 14-2). الجواب هو (**B**).
14. إن تأثير الدواء المبين في الشكل يشتمل على إبطاء ارتفاع كمون الفعل وينقص طور عودة الاستقطاب وهذا هو تأثير أدوية المجموعة IB. الجواب هو (**D**)، الليدوكائين.
15. إن الدواء الوحيد في القائمة الذي يبلغ نصف عمره عدة ثوان هو الأدوينوزين. الجواب هو (**A**).
16. إن الأزمولول هو حاصر بيتا الوحيد الموجود في القائمة. الجواب هو (**D**).
17. يمكن للكينيدين أن يسبب نقص الصفيحات؛ ويمكن لهذا أن يؤدي إلى نزوف نقطية تحت الجلد (فرفرية) الجواب هو (**I**).
18. إن الكينيدين والكينين يشتقان من لحاء شجرة الكينا. الجواب هو (**I**).
19. كثيراً ما يسبب البروكائين اميد إيجابية اختبار الأجسام المضادة للنوى (ANA) بعد المعالجة المطولة؛ وهذا يمكن

أن يترقى لحدوث العلامات النموذجية للذأب المحدث دوائياً (تبدلات مفصلية وجلدية وجهازية إنما لا توجد تبدلات كلوية). الجواب هو (H).

20. إن لمضادات اللانظميات من المجموعة IC تأثيرات قليلاً على مدة AP؛ وهي تترافق مع نسبة حدوث مرتفعة للانظميات المحدثة بالأدوية. الجواب هو (E).

جواب المهارة الحفظية: مميزات حاصرات بيتا

(انظر الفصل 10)

إن المجموعات الرئيسة لحاصرات بيتا وخصائصها الدوائية مرتبة في الجدول التالي:

المجموعة الفرعية لحاصر بيتا	المميزات
غير الاصطفائية	البروبرانولول والأزمولول هما العضوان النمطان
الاصطفائية لمستقبلات β_1	اتينولول، أسيبيوتولول، والميتوبرولول، هي الأدوية النموذجية، وربما تكون أقل خطورة عند مرضى الربو
المقلدة الجزئية	أسيبيوتولول والنادولول هي الأدوية النموذجية، ربما تكون أقل خطورة عند مرضى الربو
المفتقرة إلى تأثير مخدر موضعي	التيمولول هو الدواء الرئيسي، مهمة لاستخدامها في الزرق
ذات الانحلال القليل في الدسم	الاتينولول هو الدواء الرئيسي، قد تكون ذات سمية قليلة على CNS
الأدوية القصيرة والطويلة التأثير جداً	الأزمولول (استر) هو الأقصر تأثيراً ويستخدم وريدياً فقط، أما النادولول فهو الأطول تأثيراً
حاصرات β و α المشتركة	الكارفيديولول واللابيتالول



15 المدرات

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تعداد الأنواع الخمسة الرئيسة للمدرات وربطها مع مواقع عملها.
- شرح دوائين ينقصان من ضياع البوتاسيوم خلال إدرار الصوديوم.
- شرح المعالجة التي تنقص من إطراح الكلسيوم عند المرضى المصابين بحصيات بولية متكررة.
- شرح معالجة فرط كلسيوم الدم الشديد عند مرضى الكارسينوما المتقدمة.
- شرح طريقة لإنقاص حجم البول في البيلة التفهة الكلوية.
- تعداد التطبيقات والتأثيرات الجانبية الرئيسية للثيازيدات، مدرات العروة، والمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

تعلم التعاريف التالية

جدول 15-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
مدر للبيكربونات	مدر يزيد انتقائياً من طرح بيكربونات الصوديوم. مثال: مثبط الكاربونيك انهيدراز
شدفة تمديد البول	قطعة من النفرون تقوم بإزالة المواد المنحلة مع المحافظة على الماء؛ إن الذراع الصاعد السميك والأنبوب الملتف البعيد هما قطعتان تمتصان الملح بشكل فاعل وهما غير نفوذتان بالماء
الحماض الاستقلابي مفرط الكلور	تغير في توازن الشوارد و pH في الجسم يشتمل على ارتفاع الكلور، تناقص تركيز البيكربونات، وتناقص pH في الدم. وهو نتيجة لإدرار البيكربونات
القلاء الاستقلابي منخفض الكلور	تغير في توازن الشوارد pH في الجسم يشتمل على انخفاض بوتاسيوم المصل وارتفاع pH الدم. وهو نتيجة للمدرات الثيازيدية ومدرات العروة
البيلة التفهة كلوية المنشأ	فقدان القدرة التركيزية للكلية ينجم عن فقدان الاستجابة للهرمون المضاد للإدرار (ADH موجود)
المدر الحافظ للبوتاسيوم	مدر يقلل من مبادلة البوتاسيوم بالصوديوم في الأنبوب الجامع؛ وهو دواء يزيد من أطراح الصوديوم ويقلل من إطراح البوتاسيوم. مثل: حاصرات الألدوسترون
مدر لحمض البول	مدر يزيد إطراح حمض البول، وهو عادة ما يفعل ذلك عن طريق تثبيط عودة امتصاص حمض البول في الأنبوب القريب. مثال: ايثاكرينيك أسيد

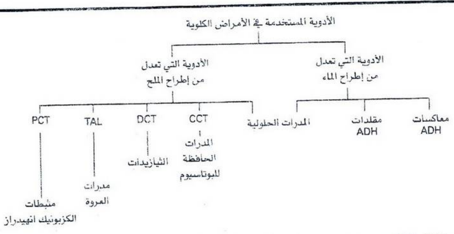
بعض المفاهيم

آليات النقل الكلوي والمجموعات الدوائية للمدرات

A. **آليات النقل الكلوي:** يتألف النفرون من عدة أقسام هي الأنبوب المعوج القريب (PCT). القسم الصاعد الثخين لعروة هانلة (TAL)، الأنبوب المعوج البعيد (DCT)، والأنبوب الجامع القشري (CCT). ولهذه الأقسام آليات مختلفة لإعادة امتصاص الصوديوم والشوارد الأخرى. ويعتمد تصنيف المدرات على هذه المواقع وعلى هذه العمليات الجارية في النفرون (شكل 15-1). ويمكننا توقع تأثيرات المدر من معرفة تأثيرها على وظيفة القطعة من النفرون التي يعمل عليها هذا المدر (شكل 15-2).

1. الأنبوب المعوج القريب proximal canvoluted tubule (pct):

تقوم هذه القطعة بعملية عودة امتصاص معادلة الحلولية isosmotic للحموض الأمينية، الغلوكوز، والكثير من الشوارد الموجبة. وهو أيضاً الموقع الرئيسي لعودة امتصاص كلور الصوديوم وبيكربونات الصوديوم. وإن آلية عودة امتصاص البيكربونات مبينه في الشكل 15-3. إن البيكربونات بحد ذاته يعاد امتصاصه بشكل ضعيف عبر غشاء اللمعة؛



الشكل 15-1: المجموعات الدوائية المدروسة في هذا الفصل (PCT: أنبوب معوج قريب، TAL: القسم الثخين الصاعد من عروة هانلة، DCT: أنبوب معوج بعيد، CCT: الأنبوب الجامع القشري).

NaHCO₃ NaCl NaCl Ca^{2+} (+PTH)

الأنبوب المعوج القريب

الأنبوب المستقيم القريب

الأنبوب المعوج البعيد

الكبيبة

القشر

اللب الخارجي

القسم الصاعد الثخين

القسم النازل الدقيق

القسم الصاعد الدقيق

عروة هنلة

الأنبوب الجامع

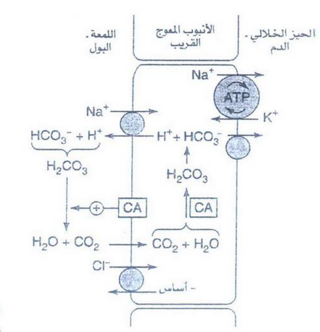
اللب الداخلي

H_2O (+ADH)

NaCl (+ ألدسترون)

1. استيازولاميد
2. الأدوية التناضحية (مانيتول)
3. مدرات العروة (مثل الفيوروسمايد)
4. الثيازيدات
5. حاصرات الألدوسترون
6. حاصرات ADH

الشكل 15-2: أنظمة النقل في الأنبوب البولي ومواقع عمل المدرات. تشير الدوائر مع الأسهم إلى النواقل الشاردية Cotransporters والتي تكون هدفاً لعمل المدرات المشار إليها بالأرقام. أما إشارات الاستفهام فتشير إلى أن موقع عمل الدواء معروف بشكل مبدئي فقط أو غير موثق كلياً.

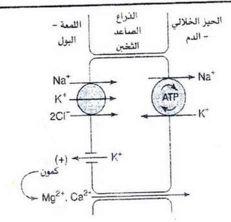


الشكل 15-3: آليات عودة امتصاص بيكربونات الصوديوم في خلية الأنبوب القريب. CA: كاربونيك انهيدراز.

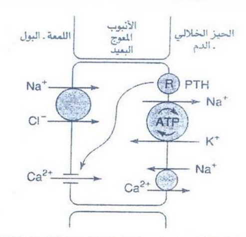
إلا أن تحويل البيكربونات إلى ثاني أكسيد الكربون عبر حمض الكربون يسمح بعودة الامتصاص السريعة لثاني أكسيد الكربون. ويمكن بعدها إعادة توليد البيكربونات من ثاني أكسيد الكربون داخل الخلية الانبوبية ونقلها إلى الحيز الخلالي. ويجرى إعادة امتصاص الصوديوم بشكل منفصل من اللمعة بالتبادل مع شوارد الهيدروجين ونقلة إلى الحيز الخلالي بواسطة مضخة الصوديوم. إن الكاربونيك انهيدراز هو الأنزيم اللازم لعملية عودة امتصاص البيكربونات على الحافة الفرجونية وفي السيتوبلاسما، وهو هدف عمل **المدرات المثبطة للكاربونيك انهيدراز**. إن الأنبوب القريب مسؤول 50٪ أو أكثر من عودة الامتصاص الكلي للصوديوم. كما أن الإفراز الفعال وعودة امتصاص الحموض والأسس الضعيفة يتم أيضاً في PCT. تحدث معظم عمليات نقل الحموض الضعيفة في القطعة المستقيمة S_2 من الأنبوب القريب، بعد القسم المعوج، وإن نقل حمض البول يحتل أهمية خاصة وهو هدف لبعض الأدوية المستخدمة في علاج النقرس (الفصل 35). ويتم نقل الأسس الضعيفة في القطعتين S_1 وS_2.

2. **القسم الثخين الصاعد من عروة هانلة (TAL):** يضخ هذا القسم الصوديوم والبوتاسيوم والكلور خارج اللمعة إلى الحيز الخلالي للكلية. كما أنه موقع أساسي لإعادة امتصاص الكلسيوم والمغنزيوم، كما هو مبين في الشكل 15-4. وتتم عودة امتصاص كل من الصوديوم والبوتاسيوم والكلور باستعمال حامل واحد تستهدفه مدرات العروة في عملها. إن هذا الناقل المساعد يوفر مدروج التراكيز اللازمة لآلية التركيز بالتيارات المضادة countercurrent- concentrating mechanism وهو مسؤول عن عودة امتصاص 30٪-40٪ من الصوديوم المرشح في الكبة. ونظراً لأنه يجري ضخ البوتاسيوم إلى الكلية قادماً من كل من اللمعة والحيز الخلالي، فلا بد من وجود طريق تخرج منه هذه الشوارد؛ وهذا الطريق يؤدي إلى اللمعة عبر قناة انتقائية للبوتاسيوم. ونظراً إلى أن البوتاسيوم المنتشر عبر هذه القنوات لا تصحبه أي شوارد سالبة، فإن شحنة موجبة تتراكم داخل اللمعة. وإن هذا الكمون الموجب المتراكم هو الذي يوفر القوة الدافعة لعودة امتصاص الكلسيوم والمغنزيوم.
3. **الأنبوب المعوج البعيد (DCT):** تضخ هذه القطعة بشكل فاعل الصوديوم والكلور خارج لمة النفرون عبر الحامل المبين في الشكل 15-5. وإن هذا الناقل المساعد هو المستهدف من عمل **المدرات الثيازيدية**. وإن الأنبوب المعوج مسؤول عن 10٪ تقريباً من عودة امتصاص الصوديوم. كما تتم عودة امتصاص الكلسيوم أيضاً في هذه القطعة تحت سيطرة هرمون جارات الدرق. وإن عملية إزالة الكلسيوم الذي أعيد امتصاصه إلى الدم يستلزم وجود عملية تبادل الصوديوم والكلسيوم المدروسة في الفصل 13.
4. **الأنبوب الجامع القشري (CCT):** إن آخر قطعة من النفرون هي آخر المناطق من الأنبوب التي يتم بها عودة امتصاص الصوديوم ويتم التحكم بها من قبل الالدوسترون (الشكل 15-6). وإن هذه القطعة مسؤولة عن إعادة امتصاص 2-8٪ من الكمية المرشحة من الصوديوم. إن إعادة امتصاص الصوديوم تحدث عبر الأقنية (وليس الناقل) وهي تترافق مع خسارة كمية مماثلة من البوتاسيوم أو شوارد الهيدروجين. ولذلك فإن الأنبوب الجامع هو المكان الأساسي لتحميض البول ولإطراح البوتاسيوم. وإن مستقبل الالدوسترون وأقنية الصوديوم هي مواقع عمل **المدرات الحافظة للبوتاسيوم**. وتحدث عودة امتصاص الماء في الأنبوب الجامع اللبي تحت سيطرة الهرمون المضاد للادرار (ADH).

B. **المجموعات الدوائية للمدرات:** نظراً لاختلاف آليات عودة امتصاص الملح والماء في كل من القطع الأربعة من النفرون التي درسناها أعلاه، فإن المدرات التي تعمل على هذه القطع تختلف في آلية تأثيرها. وتعمل معظم المدرات على الوجه من الغشاء المقابل للمعة.



الشكل 15-4: آليات عودة امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم والكلور في القسم الصاعد الثخين من عروة هانلة. لاحظ أن ضخ البوتاسيوم إلى الخلية من كل من اللمعة والحيز الخلالي سوف يسبب تراكيز عالية لشوارد البوتاسيوم داخل الخلية بشكل غير فيزيولوجي. ويتم تلافي ذلك عبر عودة K^+ تحت تأثير مدروج التركيز إلى اللمعة، حاملاً معه الشحنة الموجبة الزائدة. إن هذه الشحنة الموجبة تعطي قوة الدفع لعملية عودة امتصاص الكلسيوم والمغنزيوم.



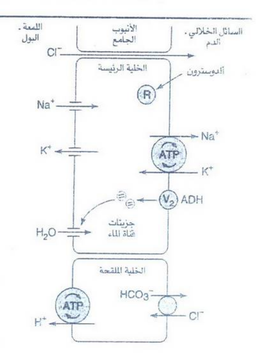
الشكل 15-5: آلية عودة امتصاص الصوديوم والكلور في الأنبوب المعوج البعيد. وهناك آلية منفصلة لعودة الامتصاص يتم تعديلها من قبل هرمون جارات الدرق وتقوم بنقل الكلسيوم من البول إلى الخلية. ويجب أن تتم إعادة الكلسيوم إلى الدم وذلك بنقلة عبر مبادل الصوديوم والكلسيوم.

وبذلك فهي يجب أن تتواجد في البول. ويتم ترشيح الأدوية في الكبة وبعضها يتم إفرازها أيضاً بواسطة الحامل المفرز للحموض الضعيفة في الأنبوب القريب. وهناك استثناء هو حاصر مستقبل الالدوسترون السبيرونولاكتون، والذي يدخل إلى خلايا الأنبوب الجامع من الطرف القاعدي الجانبي ويرتبط مع مستقبل الالدوسترون الموجود في السيتوبلاسم.

مثبطات الكاربونيك انهيدراز

A. **الأنواع الرئيسة وآلية التأثير:** إن **الأسيتازولاميد (Acetazolamide)** هو الدواء الرئيس في هذه المجموعة. وإن هذه المدرات هي عبارة عن مشتقات سلفوناميدية. وتعتمد آلية تأثيرها على تثبيط الكاربونيك انهيدراز في الحافة الفرجونية والكربونيك انهيدراز الداخل خلوي في خلايا PCT (شكل 15-3). ويؤدي الاسيتازولاميد إلى تثبيط الكاربونيك انهيدراز في أنسجة الجسم الأخرى إضافة للكلية.

B. **التأثيرات:** إن التأثير الكلوي الرئيسي هو إدرار البيكربونات (أي أنه يجري إطراح بيكربونات الصوديوم)؛ كما تستنفد بيكربونات الجسم ويحدث حماض استقلابي. ومع ازدياد الصوديوم في الأنبوب الجامع القشري فإنه يعاد امتصاص بعض من هذا الصوديوم الزائد كما يجري إفراز البوتاسيوم.



الشكل 15-6: آليات حركة الصوديوم والبوتاسيوم وشوارد الهيدروجين وعودة امتصاص الماء في خلايا الأنبوب الجامع. إن اصطناع $Na^+/K^+ATPase$ وأقنية الصوديوم والبوتاسيوم يقع تحت سيطرة الالدوسترون والذي يتحد مع مستقبل داخل الخلية (R) قبل دخوله إلى النواة. ويعمل ADH على مستقبله (V_2) لتسهيل ادخال الأقنية المائية في الغشاء المطل على اللمعة انطلاقاً من حويصلات التخزين.

جدول 15-2: التبدلات الشاردية الناجمة عن المدرات.

المجموعة الدوائية	البول			PH الجسم
	Nacl	$NaHCO_3$	K^+	
مثبطات الكاربونيك انهيدراز	↑	↑↑↑	↑	حماض
مدرات العروة	↑↑↑↑	–	↑	قلاء
الثيازيدات	↑↑	–	↑	قلاء
المدرات الحافظة للبوتاسيوم	↑	–	↓	حماض

مما ينجم عنه ضياع الكثير من البوتاسيوم (جدول 15-2). كنتيجة لاستنفاذ البيكربونات، فإن إطراح بيكربونات الصوديوم يتباطأ (حتى مع استمرار إعطاء المدر) ويتوقف الإدرار في غضون 2-3 أيام. ويحدث التأثير المثبط للأسيتازولاميد في كامل الجسم؛ ويتناقص إفراز البيكربونات إلى الخلط المائي من قبل الظهارية الهدبية في العين وإلى السائل الدماغي الشوكي من قبل الضفيرة المشيمية. ونستفيد من ذلك بحدوث انخفاض للضغط داخل العين. وإن هذا التأثير غير محدد لذاته. أما في CNS. فإن تحميض السائل الدماغي الشوكي يؤدي إلى فرط تهوية وهذا من شأنه أن يحمي من تأثيرات داء ارتفاعات العالية high-altitude sickness.

C. **الاستعمالات السريرية:** إن الاستعمال الرئيسي لمثبطات الكاربونيك انهيدراز هو في معالجة الزرق. ويجب أن يتم إعطاء الاستيازولاميد فموياً، إلا أنه تتوافر اليوم مقلدات موضعية له لاستخدامها في العين (دورزولاميد dorzolamide وبرنزولاميد brinzolamide). كما تفيد مثبطات الكاربونيك انهيدراز أيضاً في الوقاية من داء الجبال الحادة (داء المرتفعات). ولا تستخدم هذه الأدوية ابتغاء فعلها المدير إلا إذا ترافقت الوذمة مع قلاء استقلابي هام.

D. **السمية:** إن النعاس والمذل هما من أشيع التأثيرات الجانبية التي تحدث بعد إعطاء الدواء عن طريق الفم. إن التصالب في حدوث التحسس لهذه الأدوية ولغيرها من مشتقات السلفوناميدات (مثل المدرات السلفوناميدية الأخرى وخافضات سكر الدم والمضادات الحيوية السلفوناميدية) غير شائع إلا أنه قد يحدث فعلاً. إن قلونة البول بفعل هذه الأدوية قد يسبب ترسباً لأملاح الكالسيوم وتشكلاً للحصيات الكلوية. أما ضياع البوتاسيوم من الكلية فقد يكون كبيراً. كما أن مرضى سوء الوظيفة الكلوية قد يحدث لديهم اعتلال دماغي بسبب زيادة عودة امتصاص الأمونيا.

مدرات العروة

A. **الأنواع الرئيسة وآلية التأثير:** إن الفيوروسيمايد furosemide هو الدواء الرئيس. وإن الفيوروسيمايد والبيوميتانيد bumetanide والتورسيمايد torsemide عبارة عن مشتقات سلفوناميدية. أما الإيثاكرينيك أسيد Ethacrynic acid فهو مشتق من حمض الفينوكسي أسيتيك، وهو ليس من السلفوناميدات إلا أنه يعمل بنفس الآلية. وتثبط مدرات العروة النواقل المساعدة لشوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكلور (شكل 15-4). وإن مدة تأثير مدرات العروة قصيرة نسبياً (حيث يحدث التأثير المدر عادة على مدى 4 ساعات بعد إعطاء الجرعة).

B. **التأثيرات:** إن عروة هانلة مسؤولة عن قسم كبيرة من مجمل عودة الامتصاص الكلوي لكلور الصوديوم، ولذلك، فإن الجرعة الكاملة من مدر العروة يسبب إدراراً كبيراً لكلور الصوديوم. وإذا ما كانت تروية النسيج كافية، فإن سائل الوذمة سيجري اطراحه بسرعة وربما ينقص حجم الدم بشكل كبير، وإن قدرة النفرون على التمديد تقل وذلك لأن عروة هانلة هي الموقع الهام من تمديد البول؛ كما أن تثبيط الناقل $Na^+/K^+/2CL^-$ ينجم عنه ضياع الكمون الموجب للمعة وهذا يقلل من عودة امتصاص الشوارد الموجبة ثنائية التكافؤ أيضاً. وكنتيجة لذلك، يزداد اطرح الكالسيوم بشكل كبير. إن ايثاكرينيك أسيد هو دواء مدر لحمض البول ذو فعالية متوسطة فيما لو تمت المحافظة على حجم الدم. وإن وجود كميات كبيرة من الصوديوم في الأنبوب الجامع قد يسبب ضياعاً كبيراً للبوتاسيوم وأطراحاً للبروتونات؛ كما قد يحدث قلاء ناقص البوتاسيوم (جدول 15-2). كم أن لمدرات العروة تأثير قوي موسع للأوعية الرئوية؛ وإن آلية حدوث ذلك غير معروفة.

إن البروستاغلاندينات مهمة في المحافظة على الرشح الكبي كما أنها ركيزة لعمل المدرات وعندما يثبط اصطناع البروستاغلاندينات، كما يحدث عند إعطاء مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، فإن فعالية المدرات (وخاصة مدرات العروة) تتناقص.

C. **الاستعمال السريري:** إن الاستخدام الرئيسي لمدرات العروة هو في علاج الحالات المرافقة مع وذمة (مثل قصور القلب الاحتقاني والحبن). وهي ذات قيمة خاصة في الوذمة الرئوية الحادة، حيث يلعب الفعل الموسع

للأوعية الرئوية دوراً مفيداً، وكما تستخدم أحياناً في فرط التوتر الشرياني إذا ما كانت الاستجابة للمدرات الثيازيدية غير كافية، إلا أن فترة التأثير القصيرة لمدرات العروة يجعلها غير مناسبة لهذه الحالة. هناك استعمال أقل شيوعاً لكنه هام، وهو في علاج فرط الكلس الدم الشديد (كذلك الناجم عن الخباثة). وغالباً ما يمكن معالجة هذه الحالة المهددة للحياة بإعطاء جرعات كبيرة من الـ furosemide مع إعاضة الحجم والكهارل بالطريقة الجهازي (صوديوم وكلور البوتاسيوم). ومما تجدر ملاحظته أن الإدرار من دون إعاضة الحجم سيؤدي إلى تركيز الدم hemoconcentration؛ وبذلك فإن تركيز كالسيوم المصل لن يتناقص بل أنه يمكن أن يزداد أكثر.

D. **السمية:** عادة ما تسبب مدرات العروة قلاءً استقلابياً ناقص البوتاسيوم. ونظراً لقدوم كميات كبيرة من الصوديوم إلى الأنابيب الجامعة، فإن ضياع البوتاسيوم قد يكون شديداً (حيث أن البوتاسيوم يطرح من قبل الكلية في محاولة للحفاظ على الصوديوم). وعلى اعتبار أن مدرات العروة فعالة جداً، فإنها يمكن أن تسبب نضوباً في الحجم ومضاعفات قلبية وعائية. وإن السمية الأذنية تأثير جانبي هام لمدرات العروة. كما يمكن للسلفوناميدات في هذه المجموعة أن تسبب التحسس للسلفوناميدات.

المدرات التيازيدية

A. **الأنواع الرئيسة وآلية التأثيرات:** إن **الهيدروكلوروتيازيد** هو الدواء الرئيس في هذه المجموعة، وهو من المشتقات السلفوناميدات. وهناك مشتقات قليلة تفتقر لحلقة الثيازيد النموذجية إلا أنها ومع ذلك ذات تأثيرات مطابقة للتيازيدات ولذلك فهي تعتبر مشابهة للثيازيدات. والانداباميد indapamide هو أحد هذه المدرات الشبيهة بالتيازيدات وهو ذو تأثير موسع هام إضافة لتأثيره المدر. وإن التيازيدات فعالة عن طريق الفم وتبلغ مدة تأثيرها 6–12 ساعة. وهذا أطول بشكل جيد من مدرات العروة. وإن الفعل الرئيسي للتيازيدات هو تثبيط نقل كلور الصوديوم في القطعة الأولى من الأنبوب المعوج البعيد (الشكل 15–5).

B. **التأثيرات:** تسبب التيازيدات بالجرعات الكاملة إدراراً معتدلاً (ولكنه مستمر) للصوديوم والكلور. ويمكن أن يحدث قلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم (جدول 15–2). وإن انخفاض نقل الصوديوم إلى الخلية الأنبوبية يقلل من الصوديوم داخل الخلية ويزيد من تبادل الصوديوم والكلسيوم. وكنتيجة لذلك، تزداد عودة امتصاص الكلسيوم من البول وتناقص محتوى البول من الكلسيوم (وهذا عكس تأثير مدرات العروة). وعلى اعتبار أن الثيازيدات تعمل على القطعة المسؤولة عن التمديد diluting من النفرون، فإنها قد تتداخل مع إطراح الماء وتسبب نقص صوديوم بسبب التمديد dilutional hyponatremia.

تقلل التيازيدات من ضغط الدم (فصل 11). ويعكس هذا الانخفاض في البداية الانخفاض في حجم الدم، ولكن مع استمرار استعمالها فإنه يبدو أنها تقلل من المقاومة الوعائية أيضاً. وإن هذا التأثير الخافض لضغط الدم هو تأثير معتدل إلا أنه مهم وهو يصل لحده الأقصى باستعمال جرعات اخفض من تلك التي نستعملها للوصول إلى الفعل المدر الأقصى. ولدى مقارنة الاندابامبد مع الثيازيدات الأقدم ومع المدرات الشبيهة بالثيازيدات، فإننا نجد أن تأثيره الموسع للأوعية أكبر من تأثيره المدر للصوديوم. وعند استخدام مدر ثيازيدي مع مدر للعروة فإننا نحصل على تأثير تآزري synergistic مع إدرار شديد.

C. **الاستعمال السريري:** إن الاستعمال السريري للثيازيدات هو فرط التوتر الشرياني، حيث نستفيد بشكل خاص هنا من مدة تأثيرها الطويلة وشدة تأثيرها المتوسطة. وهناك استخدام شائع آخر وهو المعالجة المزمنة للحالات المترافقة مع الوذمات مثل قصور القلب الاحتقاني. ويمكن في بعض الأحيان السيطرة على تشكيل الحصيات الكلسية الكلوية المزمن باستخدام التيازيدات وذلك بسبب قدرتها على إنقاص تركيز الكلسيوم في البول.

D. **السمية:** إن الإدرار الشديد للصوديوم وحدوث نقص صوديوم الدم هو تأثير مبكر غير شائع للثيازيدات إلا أنه خطير العواقب. وغالباً ما تترافق المعالجة المزمنة مع ضياع البوتاسيوم، ذلك أن كمية زائدة من الصوديوم تمر إلى الأنابيب الجامعة. أما المرضى السكريين فقد يحدث لديهم فرط سكر دم. كما تزداد أيضاً مستويات حمض البول والدسم في مصل بعض المرضى. إن الثيازيدات هي عبارة عن سلفوناميدات وتشترك معها في إمكانية حدوث ارتكاسات تحسسية.

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

A. **الأنواع الرئيسة وآلية التأثير:** إن **السبيرولاكتون spironolactone** هو مشتق ستيروئيدي وهو حاصر دوائي للألدوسترون في الأنابيب الجامعة. وعن طريق ارتباط السبيرولاكتون مع مستقبل الالدوسترون داخل الخلية وحصره له فإنه ينقص من التعبير عن الجينات التي تتحكم في اصطناع أقنية شاردة الصوديوم

$Na^+/K^+ATPase$. ويعمل الأميلورايد **Amiloride** والترايامتيرين **triamterene** عبر حصر أقنية الصوديوم في نفس الجزء من النفرون (الشكل 15-6). إن للسبيرولاكتون بطيء بدء التأثير ذو تأثير مديد (24-72 ساعة). أما مدة تأثير الاميلورايد والترايامتيرين فهي 12-24 ساعة.

B. **التأثيرات:** تسبب الأدوية الثلاثية في هذه المجموعة زيادة في تصفية الصوديوم وانخفاضاً في اطراح البوتاسيوم وشاردة الهيدروجين وبذلك فهي تصبح مدرات «حافظة للبوتاسيوم». وهي قد تسبب حماضاً استقلابياً مفرط البوتاسيوم (جدول 15-2).

C. **الاستعمال السريري:** إذا لم تنجح السيطرة على ضياع البوتاسيوم الناجم عن المعالجة المزمنة بمدرات العروة أو الثيازيدات باستخدام مستحضرات البوتاسيوم الغذائية، فإن ذلك يمكن بلوغه باستخدام هذه الأدوية. وإن أشيع استخدام لها هو جمعها مع مدر ثيازيدي في نفس الحبة الدوائية.

إن الالدوسترونية aldosteronism (مثلاً ارتفاع مستويات الدوسترون المصل الذي يحدث في التشمع) هي استطباب هام لاستخدام السبيرولاكتون. كما أن الالدوسترونية هي أيضاً سمة من سمات قصور القلب ولقد تبين أن للسبيرولاكتون تأثيرات مفيدة هامة على المدى الطويل في مثل هذه الحالة (الفصل 13). إن بعضاً من هذا التأثير قد يحدث في القلب، وهذا الفعل غير مفهوم بعد.

D. **السمية:** إن أهم تأثير جانبي هو فرط بوتاسيوم الدم. ويجب ألا تعطى هذه الأدوية أبداً مع مستحضرات البوتاسيوم. أما حاصرات الالدوسترون الأخرى (مثل مثبطات ACE ومثبطات مستقبل الانجيوتانسين)، فيجب أن يتم استعمالها بحرص شديد. ويمكن للسبيرولاكتون أن يسبب اضطرابات غدية تشتمل على التثدي والتأثيرات المضادة للاندروجين.

مهارة حفظية: مشاركة المدرات الكهارل

(انظر الفصل 11)

اشرح التداخلات المحتملة ما بين مثبطات ACE والمدرات من المجموعة الثيازيدية والحافظة للبوتاسيوم. وهل هذا التداخل مفيد أم سمي؟ تدخلات مفيدة أم سمية؟ *الجواب في نهاية الفصل*

المدرات الحلولية

A. **الأنواع الحلولية وآلية التأثير:** إن الـ (Mannitol) هو الدواء الرئيس من المدرات الحلولية وهو يعطى وريدياً، أما الأدوية الأخرى التي تصنف غالباً مع المانيتول (ولكنها نادرة الاستخدام) فهي الغليسيرين، الايزوسوربيد، والبولة. ونظراً لأن المانيتول يرشح بحرية في الكبة ويعاد امتصاصه بشكل ضعيف من الأنبوب، فإنه يبقى في اللمعة «يمسك» الماء وذلك بسبب تأثيره التناضحي. وإن الموقع الرئيسي لهذا الفعل هو الأنبوب المعوج القريب حيث يحدث معظم عود الامتصاص معادل التناضح في الحالات السوية. كما تتناقص أيضاً عودة امتصاص الماء في الذراع الصاعد من عروة هانلة وفي الأنبوب الجامع.

B. **التأثيرات:** يزداد حجم البول. كما أن معظم المنحلات solutes المرشحة سيتم اطراحها بكميات أكبر ما لم تجر إعادة امتصاصها بشكل فاعل. وعادة ما يزداد اطراح الصوديوم لأن معدل جريان البول عبر الأنبوب يتسارع بصورة كبيرة وهذا يجعل نواقل الصوديوم عاجزة على التعامل مع هذا الحجم بسرعة كافية. ويمكن للمانيتول أيضاً أن ينقص من حجم الدماغ والضغط داخل القحف وذلك عبر استخلاص الماء بصورة تناضحية من النسيج إلى الدم. وإن تأثيراً مشابهاً يحدث في العين.

C. **الاستعمال السريري:** تستعمل هذه الأدوية للحفاظ على جريان بولي مرتفع (مثلاً عندما يتناقص الجريان الدموي الكلوي وفي حالات فرط الحمل بالمنحلات الناجم عن انحلال الدم الشديد أو انحلال العضلات المخططة rhabdomyolysis). ويستفاد من المانيتول وعدة أدوية تناضحية أخرى في إنقاص الضغط داخل العين في حالة الزرق الحاد والضغط داخل القحف في الحالات العصبية.

D. **السمية:** إن إزالة الماء من الحيز داخل خلوي يمكن أن يسبب نقص صوديوم الدم ووذمة رئوية. وبطرح الماء فإن ذلك قد يتبعه حدوث فرط صوديوم الدم. كما يشيع حدوث الصداع والغثيان والإقياء.

مقلدات ومعاكسات الهرمون المضاد للإدرار

A. الأنواع الرئيسة وآلية التأثير: إن الهرمون المضاد للإدرار (ADH) وديسموبريسين desmopressin هي الأنواع الرئيسة لمقلدات الهرمون المضاد للإدرار. وهي عبارة عن ببتيدات ويجب أن تعطى بالطريق الخلالي. أما الديميكلوسايكلين demeclocycline وشاردة الليثيوم lithium فهي حاصرات وتعطى عن طريق الفم. ويقوم ADH بتسهيل عودة امتصاص الماء من الأنبوب الجامع عبر تفعيل الأدينيليل سيكلاز. وإن ازدياد cAMP يسبب ادخال المزيد من الأقنية المائية في الغشاء المطل على اللمعة في هذا الجزء من الأنبوب (شكل 15-6). ويثبط الديميكلوسايكلين والليثيوم أفعال ADH في موقع يقع بعيداً عن توليد cAMP ربما تتداخل مع ادخال الأقنية المائية في الغشاء.

B. التأثيرات والاستعمالات السريرية: يقلل ADH والديسموبريسين من حجم البول ويزيد من تركيزه. ويفيد ADH والديسموبريسين في معالجة البيلة التفهة النخامية، إلا أنها غير ذات قيمة في الشكل الكلوي من الداء، إلا أننا يمكن أن نلجأ هنا إلى تحديد كمية الملح المتناولة، ومدرات العروة، والثيازيدات. وتقلل هذه العلاجات من حجم الدم وهذا من المنبهات القوية جداً لعودة الامتصاص من الأنبوب القريب. ولذلك يقوم الأنبوب القريب بالتعويض (جزئياً) عن النقص في الوظيفة التركيزية للأنبوب الجامع. وتعاكس حاصرات ADH أفعال ADH والببتيدات الطبيعية الأخرى التي تعمل على نفس المستقبل V_2. وإن مثل هذه الببتيدات يجرى إنتاجها من قبل أورام معينة (مثل الكارسينوما صغير الخلايا في الرئة) و يمكن أن تسبب احتباساً هاماً للماء وفرط صوديوم دم خطير. إن هذه المتلازمة للإفراز غير الملائم لهرمون ADH (SIADH) syndrome of inappropriate ADH secretion يمكن علاجها بالديميكلوسايكلين. كما يفيد الليثيوم أيضاً إلا أنه سميته أكبر.

C. السمية: بوجود ADH أو الديسموبريسين، فإن إعطاء كميات كبيرة من الماء يمكن أن يسبب نقصاً خطيراً في صوديوم الدم. وإن جرعات كبيرة من أي من الببتيدين يمكن أن تسبب فرطاً في ضغط الدم عند بعض الأشخاص. وعند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 8 سنوات، فإن الديميكلوسايكلين (مثل التتراسايكلينات الأخرى) يسبب تشوهات في العظام والأسنان. ويسبب الليثيوم بيلة تفهة كلوية المنشأ كتأثير جانبي له؛ ولا يستخدم الدواء أبداً لعلاج SIADH بسبب تأثيراته الجانبية الأخرى.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. ويجب معرفة المتغايرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

المجموعة	النمط الرئيسي	المشابهات الرئيسية	أدوية مهمة أخرى
مثبطات الكاربونيك انهيدراز	Acetazolamide		Dorzolamide
مدرات العروة	Fourosemide	Ethacrynic acid	Bumetanide, torsemide
الثيازيدات والأدوية الشبيهة بالثيازيدات	Hydrochlorothiazide	Indapamide	Metolazone
المدرات الحافظة للبوتاسيوم	Spironolactone, amiloride		Triamterene
المدرات الحلولية	Mannitol		
مضاهئات ADH	Vasopressin (ADH)	Desmopressin	
حاصرات ADH	Demeclocycline	Lithium	

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواباً واحداً فقط أو متممة للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. ادخل مريض عمره 70 سنة إلى المستشفى، بقصة قصور قلب واحتشاء بطين أيسر حاد. لدى المريض الآن وذمة رئوية حادة. فأي من الأدوية التالية هو *الأقل* فائدة في علاج وذمة الرئة الحادة؟
(A) Bumetanide
(B) Ethacrynic acid
(C) Furosemide
(D) Hydrochlorothiazide
(E) Torsemide

2. رجل عمره 50 سنة لديه قصة نوبات متكررة من القولنج Colic الكلوي بسبب حصيات كلوية ذات محتوى مرتفع من الكلسيوم. إن أكثر الأدوية فائدة في علاج الحصيات الكلسية المتكررة هي
(A) Mannitol
(B) Furosemide
(C) Spironolactone
(D) Hydrochlorothiazide
(E) Acetazolamide

3. عند استخدام المدرات الثيازيدية بشكل مزمن لعلاج فرط التوتر الشرياني، فإن لها كل التأثيرات التالية ما عدا
(A) انخفاض حجم الدم أو المقاومة الوعائية أو كلاهما
(B) لها تأثير أعظمي على ضغط الدم لدى استخدامها بجرعات أقل من الجرعات المدرة المظمى
(C) يمكن أن تسبب ازدياداً في مستويات حمض البول والتري الغليسريد في البلاسما.
(D) إنقاص الاطراح البولي للكلسيوم
(E) تسبب سمية أذنية

4. أي من الأدوية التالية يترافق بشكل صحيح مع موقع عمله ومع التأثير المدر الأعظمي؟
(A) Thiazides . الأنبوب المعوج البعيد . 10٪ من Na^+ المرشح
(B) Spironolactone . الأنبوب المعوج القريب . 40٪
(C) Bumetanide . الذراع الصاعد الثخين . 15٪
(D) Metolazone . الأنبوب الجامع . 2٪
(E) كل ما سبق

5. مريض مصاب بداء كلوي سكري طويل الأمد وفرط بوتاسيوم الدم وقصور قلب احتقاني حديث العهد، وهو يحتاج إلى مدر، أي من الأدوية التالية هو *الأقل* ضرراً عند المرضى الذين لديهم فرط شديد في بوتاسيوم الدم؟
(A) Amiloride
(B) Hydrochlorothiazide
(C) Losartan
(D) Spironolactone
(E) Triamterene

6. أي من المدرات التالية هي الأكثر فائدة في الوذمة الدماغية؟
(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Ethacrynic acid
(D) Furosemide
(E) Mannitol

7. أي مما سيأتي هو ليس من مضاعفات المعالجة بالمدرات الثيازيدية؟
(A) فرط كلس البول
(B) نقص صوديوم الدم
(C) نقص بوتاسيوم الدم
(D) فرط حمض البول في الدم
(E) قلاء استقلابي

8. أي من المعالجات التالية هي الأكثر فائدة في علاج فرط كالسيوم الدم الشديد؟
(A) الأميلورايد مع تسريب السوائل الملحية
(B) فيوروسمايد مع تسريب السوائل الملحية
(C) هيدروكلوروتيازيد مع تسريب السوائل الملحية
(D) مانيتول مع تسريب السوائل الملحية
(E) سبيرولاكتون مع تسريب السوائل الملحية

9. تعاني مريضة عمرها 60 سنة من مذل paresthesias وغثيان في بعض الأحيان، وهذه الأعراض تترافق مع أحد أدويتها، ولقد وجد لديها حماض استقلابي مفرط للكلور. إن هذه المريضة ربما تأخذ

(A) Acetazolamide لمعالجة الزرق
(B) Amiloride من أجل الوذمة المرافقة مع الألدوسترونية
(C) Furosemide من أجل فرط التوتر الشرياني الشديد وقصور القلب الاحتقاني
(D) Hydrochlorothiazide من أجل فرط التوتر الشرياني
(E) Mannitol من أجل الوذمة الدماغية

10. أدخلت امرأة عمرها 70 سنة إلى قسم الإسعاف لإصابتها «بنوبة إغماء» في المنزل. ولم يبدو أنها عانت من أي رضوض من جراء سقوطها، إلا أن ضغط دمها كان 110/60 بوضعية الاستلقاء و 60/40 بوضعية الجلوس. وكان الفحص العصبي و ECG ضمن الحدود السوية لدى اتخاذها لوضعية الاستلقاء. وبالاستجواب تبين أنها كانت قد بدأت بتناول «حبوب لطرح الماء» (مدرات) من أجل مرض في القلب. أي من الأدوية التالية هو الذي سبب لها نوبة الإغماء على الأرجح؟
(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Furosemide
(D) Hydrochlorothiazide
(E) Spironolactone

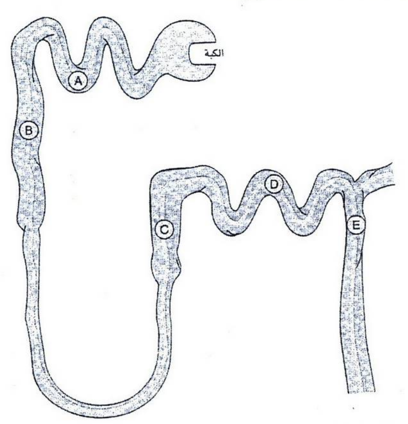
11. مريض عمره 55 سنة لديه تشمع شديد تال لالتهاب كبد، وقد بدأ بتناول مدر بسبب آخر. ولكن وجد هذا المريض يومين بحالة سبات. إن الدواء الذي يسبب السبات عند مرضى التشمع هو على الأرجح
(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Furosemide
(D) Hydrochlorothiazide
(E) Spironolactone

12. إن الدواء الذي يقع تأثيره الأساسي على الأنبوب المعوج البعدي هو
(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Demeclocycline
(D) Desmopressin
(E) Ethacrynic acid
(F) Furosemide
(G) Metolazone
(H) Mannitol
(I) Spironolactone
(J) Triamterene

13. إن الدواء الذي يزيد من تشكل بول ممدد عند الأشخاص اللذين لديهم فرط حمل بالماء ويستخدم لعلاج SIADH هو
(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Demeclocycline
(D) Desmopressin
(E) Ethacrynic acid
(F) Furosemide
(G) Metolazone
(H) Mannitol
(I) Spironolactone
(J) Triamterene

14. الدواء المفيد في الزرق وداء المرتفعات العالية هو
(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Demeclocycline
(D) Desmopressin
(E) Ethacrynic acid
(F) Furosemide
(G) Metolazone
(H) Mannitol
(I) Spironolactone
(J) Triamterene

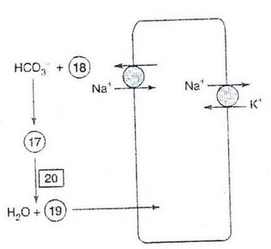
توجيهات (للسؤالين 15-16): تعمل المدرات المختلفة على مواقع مختلفة من النفرون. والشكل أدناه يبين تلك المواقع المتحملة مرمزاً إليها بأحرف أبجدية من A إلى E. بالنسبة للسؤالين 15-16 قم باختيار موقع التأثير المرمز له بحرف أبجدي والذي يطابق الوصف المعطى في السؤالين 15-16.



15. موقع عمل لدواء يحصر مستقبل ستيروئيدي ويسبب احتباس البوتاسيوم

16. موقع عمل لدواء يحصر الناقل المساعد للصوديوم والبوتاسيوم والكلور ويزيد من اطراح الكلسيوم.

توجيهات (للأسئلة 17-20): تبين الشكل أدناه بعضاً من مراحل عودة امتصاص البيكربونات. حدد المادة التي توافق كل رقم من الأرقام الموجودة على الشكل.



17. حدد المادة المرمز لها 17

(A) بيكربونات

(B) ثاني أكسيد الكربون

(C) حمض الكربون
(D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين

18. حدد المادة المرمز لها 18
(A) بيكربونات (B) ثاني أكسيد الكربون
(C) حمض الكربون (D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين

19. حدد المادة المرمز لها 19
(A) بيكربونات (B) ثاني أكسيد الكربون
(C) حمض الكربون (D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين

20. حدد المادة المرمز لها 20
(A) بيكربونات (B) ثاني أكسيد الكربون
(C) حمض الكربون (D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين

الإجابات

1. تتميز مدرات العروة بأن تأثيرها يحدث بسرعة، وهي فعالة جداً، ويبدو أن لها تأثيراً مهماً ومباشراً يقوم بإرخاء العضلات الملساء للأوعية الرئوية. ولذلك فهي الأدوية المفضلة في وذمة الرئة الحادة، إن الدواء الوحيد في هذه القائمة والذي هو ليس من مدرات العروة هو هيدروكلوروثيازيد. والجواب هو (D).
2. تفيد الثيازيدات في الوقاية من الحصيات الكلسية ذلك أنها تثبط الاطراح الكلوي للكلسيوم. وعلى العكس، تقوم مدرات العروة بتسهيل أطراح الكلسيوم. والجواب هو (D).
3. لا تسبب الثيازيدات سمية للأذن؛ إنما ذلك من فعل مدرات العروة. الجواب هو (E).
4. يعمل السبيرولاكتون على الأنبوب الجامع وليس على الأنبوب الملتوي القريب، ولا يمكن لهذا الدواء في العادة أن يسبب إدراراً للصوديوم بنسبة 40٪. إن الـ Bumetanide هو من مدرات العروة، وهو يسبب ازدياداً اطراح الصوديوم بنسبة 30–40٪. أما Metolazone فهو مدر شبيه بالثيازيدات وهو يعمل على الأنبوب الملتوي البعيد وليس على الأنبوب الجامع. الجواب هو (A).
5. يجب ألا يتم علاج فرط بوتاسيوم الدم بالأدوية التي تتداخل مع إنتاج الألدوستيرون (مثل اللوسارتان، وهو حاصر لمستقبل الانجيوتانسين II) أو مع اطراح البوتاسيوم من الأنبوب الجامع (مثل الأميلورايد، السبيرولاكتون، تريامترين). إن كل هذه الأدوية قادرة على زيادة بوتاسيوم المصل، أما الهيدروكلوروثيازيد فهو لا يقلل من بوتاسيوم المصل بسرعة، ولكنه أيضاً لا يزيده، الجواب هو (B).
6. يلزمنا مدر حلولي حتى نخرج الماء من الخلايا الدماغ المتوذم وحتى نخفض الضغط داخل القحف. الجواب هو (E).
7. يسبب الثيازيدات كل التأثيرات المذكورة ما عدا فرط كلس البول. إنها تنقص من كلسيوم البول وهذا هو سبب فائدتها لمرضى الحصيات الكلوية المزمنة. الجواب هو (A).
8. تتطلب معالجة فرط كالسيوم الدم بالمدرات إنقاصاً في عودة امتصاص الكلسيوم من القسم الصاعد الثخين. إلا أن مدر العروة بمفرده سوف يقلل حجم الدم أيضاً، وبالتالي فلن ينقص تركيز كالسيوم المصل بشكل مناسب. ولهذا السبب يجب أن نعطي سوائل ملحية مع مدر العروة. الجواب هو (B).
9. إن المذل والانزعاج الهضمي هما من التأثيرات الجانبية الشائعة للاسيتازولاميد، خاصة عندما تؤخذ بشكل مزمن، كما في الزرق، كما أن ملاحظة وجود حماض استقلابي عند المريض تشير أيضاً إلى استخدام الأسيتازولاميد. الجواب هو (A).
10. تشير القصة السريرية إلى أن الإغماء الـ Syncope ترافق مع استخدام المدر. وإن مضاعفات المدرات التي يمكن أن تسبب الإغماء تشتمل على كل من هبوط الضغط الانتصابي (وهو ما وجد عند المريض) بسبب الانخفاض الزائد في حجم الدم وأيضاً اللانظيمات الناجمة عن الضياع الزائد للبوتاسيوم. ويشيع ضياع البوتاسيوم أكثر مع استخدام الثيازيدات (بسبب طول مدة تأثيرها)، إلا أن هذه الأدوية نادراً ما تسبب انخفاضاً في حجم الدم بشكل يؤدي إلى هبوط ضغط انتصابي. الجواب هو (C).

11. تسبب مثبطات الكربونيك انهيدراز حماضاً استقلابياً وقلاءً بولياً، إن المرضى المصابين باضطراب شديد في وظيفة الكبد غير قادرون على اصطناع البولة بشكل كاف ويصبحون معتمدين على الاطراح الكلوي لشاردة الأمونيوم لتخليص الجسم من الفضلات الآزوتية. ولكن شاردة الأمونيوم تتحول بسرعة إلى غاز الأمونيا في البول القلوي، ومن ثم يعاد امتصاص غاز الأمونيا بسرعة كبيرة جداً مما يسبب حدوث فرط الأمونيا في الدم وما يصاحبه من عواقب عصبية شديدة. الجواب هو (A).

12. على الرغم من أن الـ Metolazone ليس من الثيازيدات، فإنه من السلفوناميدات وغالباً ما يستخدم كبديل للثيازيدات. ولا يمكن تمييز موقع عمل وتأثيرات والتأثيرات الجانبية للميتولازون (بما فيها التحسس للسلفوناميدات) عن الثيازيدات الحقيقية. الجواب هو (G).

13. إن عدم القدرة على تمديد البول في حالة الإماهة الكامل مميزة لحالة SIADH. ويلزم لعلاج هذه الحالة حاصرات ADH. الجواب هو (C).

14. تفيد مثبطات الكاربونيك انهيدراز في علاج الزرق وداء المرتفعات، الجواب هو (A).

15. إن السبيرولاكتون هو حاصرا لمستقبل الالدوسترون، وهو يعمل داخل خلايا الأنبوب الجامع القشري؛ ويسبب احتباس البوتاسيوم. الجواب هو (E).

16. تحصر مدرات العروة الناقل المساعد $Na^+/K^+/2Cl^-$. الجواب هو (C).

17. إن المادة المرمز لها بالرقم 17 تنتج عن اتحاد شاردة البيكربونات مع بروتون أي هو حمض الكربون. الجواب هو (C).

18. إن المادة المرمز لها بالرقم 18 يجرى نقلها بعكس شاردة الصوديوم في خلية PCT وتتحد مع شاردة البيكربونات لإعطاء حمض الكربون؛ أي هو البروتون. الجواب هو (E).

19. إن المادة المرمز لها بالرقم 19 والماء هما نواتج تفكك حمض الكربون؛ أي هو حمض الكربون. الجواب هو (B).

20. إن المادة المرمز لها بالرقم 20 هو الأنزيم الذي يحفز تفكك حمض الكربون إلى ماء وثاني أكسيد الكربون. الجواب هو (D).

جواب التمرين: مشاركة المدرات & الشوارد
(انظر الفصل 11)

تنقص مثبطات ACE من إنتاج الانجيوتانسين II، مما يسبب انخفاضاً في إفراز الالدوسترون. ويمكن أن يزداد اطراح الصوديوم، كما يتم تسهيل احتباس البوتاسيوم. إن هذه الأفعال تتداخل بشكل مفيد مع الثيازيدات لان هذه الأخيرة تستخدم عندما نرغب بطرح الصوديوم ولكنها تسبب تأثيراً غير مرغوب فيه وهو ضياع البوتاسيوم.

وعند استخدام مثبطات ACE (أو حاصرات مستقبلات الانجيوتانسين) مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم، فإن الفعل الحابس للبوتاسيوم (وحاصرات مستقبل الأنجيوتانسين) يمكنه أن يسبب فرطاً خطيراً في بوتاسيوم الدم. وبشكل عام، فإنه يجب عدم استخدام مثبطات ACE مع أي دواء يزيد من بوتاسيوم المصل، بما فيها المدرات المحافظة للبوتاسيوم ومستحضرات كلور البوتاسيوم الفموية. (انظر الفصل 11 للقراءة عن حاصرات الانجيوتانسين).

الجزء IV : الأدوية ذات التأثير الهام على العضلات الملساء

16 الهيستامين، السيروتونين، وقلويدات الأرغوت

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين التأثيرات الجهازية العضوية الرئيسة للهيستامين والسيروتونين.
- وصف فارماكولوجي لجيلين وثلاثة مجموعات من مضادات الهستامين H_1. وتدوين العوامل الرئيسة في كل مجموعة.
- وصف فارماكولوجي لمضادات الهيستامين H_2، وتحديد أربع عناصر في كل مجموعة.
- وصف تأثير استطباب، وسمية الـ sumatrptan.
- وصف معاكس لـ $5\text{-}HT_2$ و $5\text{-}HT_3$ وتطبيقاتها الرئيسة.
- تدوين التأثيرات الجهازية العضوية الرئيسة لقلويدات الأرغوت.
- وصف الاستعمالات السريرية الرئيسة والمظاهر السمية لأدوية الأرغوت.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 16-1: تعاريف

المصطلح	تعريفة
الداء الحمضي الهضمي	هو مرض في السبيل الهضمي العلوي ناجم عن الحمض والبيبسين. يشمل التسحجات والتقرحات
عناصر الإكتفاء الذاتي	عبارة عن مواد داخلية ذات وظائف فيزيولوجية طبيعية مرضية، تشمل الهيستامين، السيروتونين، البروستاغلاندينات والبيبتيدات الفعالة الوعائية.
الكارسينوئيد	تشؤ في القصبات أو السبيل الهضمي قد يفرز السيروتونين وبيتيدات مختلفة.
الانسمام بالأرغوت	مرض ناجم عن زيادة القلويدات الأرغوتية، ينجم عن استهلاك الحبوب (في الخبز الخ) الملوثة بفطر الأرغوت
ورم الغاسترين	عبارة عن ورم يفرز بكميات كبيرة من الغاسترين، يترافق بزيادة الإفراز الحمضي المعدي والبيبسين مسبباً التقرح.
تفاعلات فرط التحسس المبكر بتوسط IgE	عبارة عن استجابة تحسسية تنجم عن تداخل مستضد مع أضداد من نوع IgE على الخلايا البدنية، مسببة تحرر الهيستامين ووسائط تحسسية أخرى.
Oxytoxin	دواء يسبب تقلص عضلة الرحم
الورم المفرز للبرولاكتين	عبارة عن ورم في النخامى الأمامية يفرز كميات كبيرة من البرولاكتين ويسبب انقطاع الطمث وسيلان الحليب.
متلازمة زورلينجر أليسون	متلازمة فرط إفراز الحمض المعدي والبيبسين، غالباً تنجم عن ورم الغاسترين . يترافق مع إسهال وتقرح هضمي حمضي.

مفاهيم

عناصر الاكتفاء الذاتي autocoids عبارة عن جزئيات داخلية ذات تأثيرات فارماكولوجية ولم يحدد دورها الفيزيولوجي بشكل جيد. يعتبر كلاً من الهستامين والسيروتويني (5 هيروكسي تريتامين: 5HT) الأكثر أهمية في مجموعة عناصر الاكتفاء الذاتي. يتركب كلاً منهما من طلائع حمضية آمينية ويطرح بواسطة الأكسدة الأمينية، تتشابه سبل التركيب والاستقلاب بشكل كبير مع تركيب واستقلاب الكاتيكولامينات. تعتبر قلويدات الأرغوت مجموعة متغايرة الأمشاج من الأدوية تتداخل مع مستقبلات السيروترنين، مستقبلات الدوبامين ومستقبلات ألفا. وهي موجودة في هذا الفصل بسبب تأثيراتها على مستقبلات اليروتونين والعضلات الملساء.

الهستامين Histamine

يتشكل الهستامين اعتباراً من الحمض الأميني هستيدين ويخزن بتراكيز عالية في حويصلات الخلايا البدينة. يستقلب الهيستامين بواسطة انزيمات مونوأمينواكسيداز ودي أمين أكسيداز. يمكن كشف زيادة إنتاج الهستامين في الجسم (مثال فرط الخلايا البدينة) من خلال قياس حمض الايميدازول أستيك (المستقلب الرئيس للهيستامين) في البول. كونه يتحرر من الخلايا البدينة كاستجابة للتفاعلات التحسسية المبكرة بتوسط الـ IgE يتملك هذا العنصر الذاتي دوراً مرضياً هاماً في التهاب الأنف الفصلي (جميع فصول السنة) (حمى العلف). الشرى، والوذمة الوعائية العصبية. ويلعب الهستامين دوراً فيزيولوجياً هاماً في السيطرة على الإفراز الحمضي في المعدة وكذلك يعتبر وسيطاً عصبياً.

A. **المستقبلات والتأثيرات:** هناك نوعان من مستقبلات الهيستامين H_1 وH_2 يتوسطان تأثيرات محيطية معروفة جيداً. المستقبل الثالث تم تحديده (جدول 16-2).

1. **المستقبلات H_1:** يعتبر هذا المستقبل المرتبط مع G_q ذو تأثيرات هامة على العضلات الملساء خاصة التي تتوسط الاستجابة بالـ IgE. ويعتبر IP_3 وDAG مراسيل ثانوية. تتظاهر الاستجابات النموذجية بتقبض القصبات والتوسع الوعائي، والتوسع الوعائي ناجم عن تحرر النتريك أكسيد الذي يعتبر العامل المرخي المشتق من البطاني (EDRF). إن البطانة الوعائية الشعرية، بالإضافة إلى EDRF، تتقلص فاتحة فجوات في الحاجز النفوذ وتؤدي إلى تشكل وذمة موضعية. تتظاهر هذه التأثيرات في التفاعلات التحسسية وداء كثرة الخلايا البدنية.

2. **مستقبل H_2:** عبارة عن مستقبل مرتبط بالبروتين G_S يتوسط الإفراز الحمضي من الخلايا الجدارية في المعدة. وله تأثير منبه قلبي. وتأثير ثالث بأنه ينقص تحرر الهيستامين من الخلايا البدنية بتأثير تلقيم راجع سلبي، يتوسط هذه التأثيرات تفعيل الأدنيل سيكلاز الذي يزيد من cAMP داخل الخلية.

3. **مستقبل H_3:** يبدو أن هذا المستقبل موجود بشكل رئيس ما قبل الوصل العصبي على مستوى الجملة العصبية المركزية وله فعل تعديلي للنقل العصبي الهستامين. في المحيط، يبدو أنه يمتلك تأثيرات تعديلية للمستقبلات المختلفة ما قبل الوصل العصبي وبالتالي تؤثر على تحرر النواقل (انظر الفصل 6)

B. **الاستعمال السريري:** ليس هناك تطبيق سريري للهستامين، ولكن ما يستعمل هو الأدوية التي تحصر فعل الهيستامين التي تعتبر ذات أهمية في الطب السريري.

جدول 16-2: مستقبلات الهيستامين وبعض مستقبلات السيروترنين[1]

نوع المستقبل	التوزع	آليات ما بعد المستقبل	المعاكس الرئيس
H_1	العضلات الملساء	DAG, IP_3, G_q	Diphenhydramine
H_2	المعدة، القلب، الخلايا البدنية	$\uparrow cAMP, G_s$	Cimetidine
H_3	النهايات العصبية، الجملة العصبية المركزية	مقترنة مع - G protein	Impromidine[2]
$5\text{-}HT_{1D}$	الدماغ	$\downarrow cAMP, G_i$	–
$5\text{-}HT_2$	العضلات الملساء والصفيحات	DAG, IP_3, G_q	Ketanserin
$5\text{-}HT_3$	الجملة العصبية المركزية الأعصاب الحسية والمعوية	القناة ذات البوابة الشاردية	Ondonsetron

1: إن العديد من مستقبلات السيروتوين تم كشفها في الجملة العصبية المركزية. وقد تم مناقشتها في الفصل 21.
2: يستخدم في الأبحاث فقط.

معاكسات H_1 الهستامينية:

A. **التصنيف والأنواع الرئيسة:** تتوفر مجموعة كبيرة من حاصرات H_1 الهستامينية من مجموعات كيميائية متعددة مختلفة. هناك جيلين مهمين قد تم تطويرهما (الشكل 16-2). العناصر القديمة في الجيل الأول تشمل **Diphenhydramine** و **Doxylamine** وهي ذات شديدة التركين ولها تأثيرات حاصرة للمستقبلات الذاتية. بينما العناصر الجديدة أقل انحلالاً بالدسم من الجيل الأول وليس لها تأثير مركن أو عصبي ذاتي. وأهم عناصر هذه المجموعة ال **Chlopheniramine** و **cyclizine** يشمل الجيل الثاني من حاصرات H_1 ال **Fexofenadine** و **loratedine** و **cetirizine** ولكونها قد طورت لتستخدم في الحالات المزمنة، فإن كل حاصرات H1 تعطى عن طريق الفم. وغالبيتها يستقلب بشكل واسع في الكبد. أنصاف أعمار الحاصرات القديمة يتراوح ما بين 4 إلى 12 ساعة. بينما الأدوية الحديثة (Cetirizine, Loratadine, Fexofenadine) ذات أنصاف أعمار حيوية 12-24 ساعة.

B. **الآلية والتأثيرات:** إن حاصرات H_1 هي معاكسات فارماكولوجية لمستقبلات H_1 الهستامينية، لا تؤثر هذه الأدوية على تحرر الهستامين من أماكن الخزن، فهي ذات تأثير أفضل إذا أعطيت قبل تحرر الهستامين.

بسبب تشابه تركيبها مع حاصرات ألفا الادرنرجية والحاصرات الموسكارينية، فإن العديد من أفراد الجيل الأول لها تأثيرات معاكسة لهذه المستقبلات الذاتية. وبعضها أيضاً يحصر السروتونين. كما لوحظ أعلاه أن أفراد الجيل الأول مركنة وبعضها وليس جميعها لها تأثير مضاد لداء دوار الحركة. والعديد من حاصرات H_1 هي مخدرات موضعية فعالة. إن تأثيرات الأدوية الحاصرة لـ H_1 على مستقبلات H_2 مهملة.

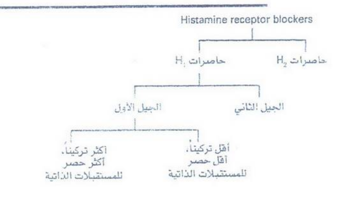
C. **الاستعمال السريري:** تمتلك حاصرات H_1 استعمالات رئيسة في التحسس من النموذج المبكر (مثال تلك الناجمة عن تأثير المستضدات على أضداد IgE المحسسة في الخلايا البدنية). هذه الحالات تشمل حمى العلف والشرى.

تستعمل الأدوية التالية promethazine, medizine, cyclizine, dimenhydramine, diphenhydrmine في معالجة دوار الحركة. يستعمل Diphenhydramne في تدبير الإقياء الناجمة عن المعالجة الكيميائية.

لقد طوّرت التأثيرات غير المرغوبة لهذه الأدوية لتستخدم علاجياً كاستعمالها كمنوم وتباع دون وصفة طبية كوسيلة مساعدة على النوم.

D. **السمية والتداخلات:** التركين شائع الحدوث، خاصة بالـ Doxylamine, Diphenhydramine والبروميتازين. وهو أقل شيوعاً في أفراد الجيل الثاني التي لا تدخل إلى الجملة العصبية المركزية. تحدث التأثيرات المضادة للموسكارين مثل جفاف الفم واضطراب الرؤيا باستعمال بعض أفراد الجيل الأول لدى بعض المرضى، قد يسبب حصر مستقبلات ألفا هبوط ضغط شرياني انتصابي.

يحدث التداخل ما بين مضادات الهستامين القديمة والأدوية الأخرى ذات التأثير المركن مثل البنزوديازبينات والكحول. قد تسبب الأدوية التي تثبط الأنزيمات الكبدية إلى ارتفاع الأدوية المضادة للهستامين إلى مستويات خطيرة التي تؤخذ بشكل متوافق مع بعضها. مثال الأدوية المضادة للفطور مجموعة Azole وبعض مثبطات السيتوكروم CYP3A4 تتداخل مع استقلاب الـ terfenadine, astemizole وهما دوائين من أفراد الجيل الثاني تم سحبهما من أسواق الـ USA. إن التراكيز البلاسمية العالية بشدة لمضادات الهستامين هذه يمكن أن تسبب اضطراب نظم قلبي مميت.



الشكل 16-1: حاصرات مستقبلات الهيستامين.

معاكسات H_2 الهستامينية

A. **التصنيف والأنواع الرئيسية:** هناك أربع حاصرات H_2 متوفرة: ال cimetidine هو الدواء الرئيس، ال Ranitidine، Famotidine وnizatidine يتميزون بأنهم أقل سمية من السميتيدين، هذه الأدوية لا تشبه حاصرات H_1 تركيبياً، وهي فعالة عن طريق الفم، وذات أنصاف أعمار حيوية بين 1-3 ساعات. ولكونها غير سامة نسبياً فيمكن إعطاء جرعات كبيرة منها، ومدة تأثير الجرعة الواحدة تتراوح ما بين 12-24 ساعة.

B. **آلية التأثير والتأثيرات:** تعمل هذه الأدوية على حصر فارماكولوجي لمستقبلات الهيستامين H2. وهي ذات اصطفائية نسبية ولا تمتلك تأثيرات حاصرة هامة لمستقبلات H_1 أو المستقبلات الذاتية.

يشمل تأثيرها العلاجي الوحيد إنقاص الإفراز الحمضي المعدي الذي يعتبر التطبيق السريري الأهم وهو شديد الفائدة، يمكن أن يشاهد حصر لمستقبلات H_2 القلبية الوعائية والخلايا البدينة ولكنها قليلة الأهمية من الناحية السريرية.

C. **الاستعمال السريري:** تنقص هذه الأدوية الأعراض وتسرع الشفاء وتقي من نكس القرحة الهضمية وخاصة القرحة العفجية. يعالج التقرح الحاد عادة بجرعتين أو أكثر يومياً، بينما نكس القرحة يمكن الوقاية منه بإعطاء جرعة واحدة عند النوم. تعتبر حاصرات H_2 أيضاً فعالة في تسريع الشفاء ومنع نكس القرحة المعدية. في متلازمة زولينجر اليسون، التي تتظاهر بفرط الإفراز الحمضي، تقرح هضمي متكرر شديد، نزف هضمي، وإسهال، تكون هذه الأدوية مفيدة جداً (تعطى جرعات كبيرة، وليس ليست فعالة كما هي حالة مثبطات مضخة البروتون).

D. **السمية:** يعتبر السميتيدين مثبط قوي لإنزيمات الاستقلاب الكبدية وقد ينقص صبيب الدم الكبدي. كذلك يمتلك السميتيدين تأثيرات مضادة للاندروجين عند إعطاءه بجرعات عالية. الرانيتيدين هو مثبط ضعيف لأنزيمات الاستقلاب الكبدية، لا يمتلك الرانيتيدين وكذلك حصرات H2 الأخرى تأثيرات غدية.

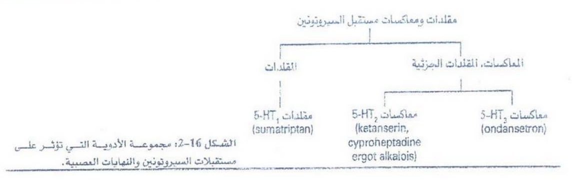
> **مهارة حفظية: التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الهيستامين**
> **(انظر الفصل 8 و10)**
>
> أعطي مريض سني شاب ال promethazine وريدياً لإنقاص القلق قبل القلع الجراحي في العيادة السنية. إن البروميتازين هو مضاد هستامين من الجيل الأول القديم. تنبأ بالتأثيرات العصبية المركزية والذاتية لهذا الدواء عندما يعطى عن طريق الوريد. *أجوبة المهارة الحفظية في نهاية الفصل*

السيروتونين (5 - هيدروكسي تربتامين= 5- HT) ومقلداته

ينتج السيروتونين اعتباراً من التربتوفان ويخزن في حويصلات الخلايا الكرومافينية المعوية وفي نورونات الجملة العصبية المركزية. يستقلب بعد تحرره بال MAO (مونوامينواكسيداز). يمكن كشف زيادة إنتاجه في الجسم بقياس مستقلبة الرئيس 5 - هيدروكسي اندول استيك أسيد (5HIAA) في البول. يلعب السيروتونين دوراً فيزلولوجياً كوسيط عصبي في الجملة العصبية المركزية والعصبية المعوية، وربما له دور كهرمون موضعي حيث يعدل الفعالية المعدية المعوية. يخزن السيروتونين (ويتركب بكمية قليلة منه) في الصفيحات الدموية. على الرغم من وجود الكثير من مستقبلات السيروتونين (حدد 14 مستقبل حتى الآن). فإن السيروتونين $5\text{-}HT_{1D}$ هو مقلد سيروتونين الوحيد قيد الاستعمال السريري. معاكسات السيروتونين المستعملة أو التي لا تزال قيد الأبحاث تؤثر على $5HT_2$ و$5HT_3$ (الشكل 16-2).

A. المستقبلات والتأثيرات:

1. مستقبلات $5HT_1$: هي أكثر المستقبلات أهمية في الدماغ تعمل على تثبيط المشبك عن طريق زيادة ناقلية البوتاسيوم (الجدول 16-2). تتوسط مستقبلات $5HT_1$ المحيطية تأثيرات منبهة ومثبطة في مختلف أنسجة العضلات الملساء. إن مستقبلات $5HT_1$ هي مستقبلات مقترنة بالبروتين G_i.



الشكل 16-2: مجموعة الأدوية التي تؤثر على مستقبلات السيروتونين والنهايات العصبية.

2. **مستقبلات $5HT_2$:** تعتبر هامة في الدماغ والأنسجة المحيطية. تتوسط هذه المستقلات التنبيه المشبكي في الجملة العصبية المركزية (CNS) العضلات الملساء (الأوعية، الرحم، القصبات، الهضم) وتوسع الأوعية، تشمل آليات تأثيرها (في مختلف الأنسجة) زيادة IP_3، نقص ناقلية البوتاسيوم، ونقص الـ cAMP. وقد تتوسط هذه المستقبلات توسع الأوعية، الإسهال، وتقبض القصبات الذي يحدث في سياق الأعراض عند مرضى ورم الكارسينوئيد، وهو عبارة عن تنشؤ يحرر السيروتونين ومواد أخرى.

3. **مستقبلات $5HT_3$:** توجد هذه المستقبلات في CNS وخاصة في منطقة المستقبلات الكيمياوية ومركز الإقياء والأعصاب الحسية المحيطية والأعصاب المعوية. تتوسط هذه المستقبلات التنبيه عن طريق الأقنية البوابية المشحونة لـ 5HT. إن المعاكسات التي تؤثر على هذه المستقبلات ذات فائدة كبيرة كمضادة للإقياء.

B. الاستعمال السريري: ليس هناك تطبيق سريري للسيروتونين.

C. مقلدات السيروتونين الأخرى:

1. **مقلدات 5-HTID:** **Sumatriptan**، الدواء الرئيس في هذه المجموعة وهو مركب مستبدل للاندول. يتشابه الـ **Naratriptan** و**Rizatriptan**. وهذه الأدوية تفيد في معالجة الشقيقة الحادة ونوب الصداع العنقودي، والملاحظة تدعم بقوة العلاقة ما بين شذوذات السيروتونين وهذا التلازمات من الصداع. هذه الأدوية فعالة عن طريق الفم، ويتوفر الـ Sumatriptan أيضاً للإعطاء عن طريق الحقن. نوقشت القلويدات الأرغوتية أدناه. وهي مقلدة جزئية لمستقبلات 5HT.

2. **مثبطات عود التقاط السيروتونين:** تؤثر العديد من الأدوية المضادة للأكتئاب الهامة بزيادتها لفعالية مشابك السيروتونين من خلال تثبيط عود التقاط الحامل لـ 5HT. تم مناقشة هذه الأدوية في الفصل 29. **Dexfenfluramine** (سحب الآن) مثبط لعود الالتقاط أستعمال بشكل واسع لتأثيره المنقص للشهية. أشرك Dexfenfluramine مع Phentermine، وهو مقمه مشابه للأمفيتامين، كمستحضر لإنقاص الوزن معروف باسم «fen-phen». بينما يؤثر الـ Dexfenfluramine مقمه فانه يسبب سمية قلبية هامة تظهر على شكل فرط تصنع ليفي في الشغاف القلبي وسوء وظيفة الدسامات عند المرضى. كذلك فقد أظهرت التقارير وجود سمية عصبية.

معاكسات السيروتونين:

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** **Ketanserin** هو حاصر لـ $5-HT_2$ ولمستقبلات ألفا الأورنرجية. **Phenoxybenzamine** (حاصر لمستقبلات α الأورنرجية) و**cyroheptadine** (حاصر H_1) كلاهما حاصر جيد لـ $5-HT_2$. يعتبر كلاً من **ondansetren**، **granisetron** و**alosetron** حاصرة لـ $5HT_3$. وتعتبر قلويدات الأرغوت مقلد جزئي لـ 5HT ولمستقبلات أخرى (أنظر أدناه).

B. آليات التأثير والتأثيرات: إن كلاً من الـ Ketanserin وcyproheptadine معاكسات فارماكولوجية تنافسية، والفينوكس بنزامين هو حاصر غير عكوس.

إن كلاً من الـ Ketanserin، Cyproheptadine. وphenoxybenzamine عبارة عن عوامل ضعيفة لاصطفائية. فبالإضافة لتثبيط تأثيرات السيروتونين تمتلك تأثيرات حاصرة لألفا الاورنرجية (Kefanserin و phenoxybenzamine) وتأثيرات حاصرة لـ H_1 (سيبرهبتادين).

إن الـ ondansetron، granisetron، dolasetron حاصرات لمستقبلات $5-HT_3$ ولها تأثير مضاد للإقياء من خلال تأثيرها على مركز الإقياء الموجود في البصلة وأيضاً تؤثر على الأعصاب المعوية والحسية المحيطية.

C. **الاستعمالات السريرية:** درس الـ Ketanserin كدواء خافض للضغط الشرياني. ربما يمتلك الـ Cyproheptadine, Ketanserin والفينوكس بنزامين فائدة (بشكل فردي أو مشاركة) في معالجة ورم الكارسينوئيد، التشنّج المفرز لكميات كبيرة من السيروتونين (والببتيدات) ويسبب الإسهال. تقبض قصبي وتوهج.

يعتبر كلاً من Ondonsetran ومجموعته مفيد بشكل كبير في السيطرة على الإقياء المترافق مع المعالجة الكيميائية للسرطان والإقياءات ما بعد العمل الجراحي. **Alosetron**، معاكس آخر لـ $5HT_3$ استعملت في متلازمة الكولون المتهيج عند النساء ولكنها سحبت فيما بعد.

D. **السمية:** إن التأثيرات السمية الـ Ketanserin ناجمة عن حصر ألفا وحصر H_1. تشمل سمية ondandetron وgranisetron وdolasetron كلاً من الإسهال والصداع. يترافق الـ Dolasetron بتطاول مركب. QRS وQT_c في ECG يجب أن لا يستعمل عند مرضى القلب، يسبب الـ Alosetron إمساكاً هاماً عند بعض المرضى.

قلويدات الأرغوت

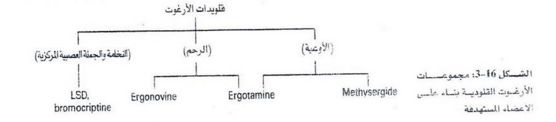
تنتج هذه الجزئيات المركبة من قبل فطريات موجودة في الحبوب الرطبة أو الفاسدة. وهي مسؤولة عن الجائحات بالتسمم بالأرغوت (نار القديس أنطوني) التي وصفت خلال العصور الوسطى. هناك ما لا يقل عن 20 عنصر من هذه العائلة الطبيعية، ولكن بعض هذه الجزيئات مع المشتقات نصف التركيبية تستعمل كعوامل علاجية. إن قلويدات الأرغوت هي مقلدات جزئية لمستقبلات α الادرنرجية ولمستقبلات 5-HT. إن التوازن في الإلفة تجاه مستقبلات ألفا مقابل مستقبلات 5HT والتوازن ما بين التأثير المقلد مقابل المعاكس يختلف من مركب إلى آخر حتى أنه يختلف بين الأنسجة. إن بعض قلويدات الأرغوت أيضاً مقلدة على مستوى مستقبلات الدوبامين.

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** قد تصنف قلويدات الأرغوت إلى ثلاثة مجموعات بناءً على تأثيراتها الرئيسة على مستوى النسج والأعضاء (الشكل 16-3). هذا التقسيم ليس مطلق، حيث أن معظم قلويدات الأرغوت تمتلك تأثيرات على العديد من الأنسجة.

يعتبر الدماغ العضو الهدف للعديد من القلويدات الأرغوتية الطبيعية والتي تسبب اهلاسات وذهان ترافق بالانسمام بالأرغوت. إن أهم أنواع المشتقات التي تؤثر على CNS هي أدوية نصف تركيبية: **LSD** و **Bromocriptine**. ويعتبر **Ergonovine** من القلويدات الأرغوتية الرئيسة المعجل للولادة. وإن الأوعية الدموية حساسة أيضاً لمجموعة أخرى من الأرغوت مثل الارغوتامين **Ergotamine**.

B. **التأثيرات:** يلخص الجدول 16-3 التأثيرات على مستقبل قلويدات الأرغوت والتي تشمل الآتي:

1. **الأوعية الدموية:** تسبب القلويدات الأرغوتية تقبض وعائي هام ومديد عن طريق مستقبلات α. وقد يسبب زيادة الجرعة نقص تروية وغانغرينا في الأطراف.
2. **الرحم:** تسبب تقبض فعال في الرحم قرب الولادة، وهذه كافية لإحداث الإجهاض. خلال الحمل المبكر (وفي حال الرحم غير الحامل) يحتاج لجرعات أكبر من قلويدات الأرغوت حتى تحدث هذا التأثير. بعد توليد المشيمة فإن الـ ergonovine وergotamine يفيدان في تقلص الرحم وإنقاص خسارة الدم (النزف).
3. **الدماغ:** ربما تعتبر الإهلاسات هي المسيطرة نتيجة أستعمال الأرغوت الطبيعي مع LSD ولكن ذلك غير شائع عند الاستعمال العلاجي للأرغوت. على الرغم من أن LSD هو حاصر قوي $5\text{-}HT_2$ في النسج المحيطية، فانه يعتقد بأن تأثيراته على CNS ناجمة عن تأثيراته المقلدة للدوبامين في النخامى. بعض قلويدات الأرغوت تعتبر مقلدة قوية للدوبامين وبالتالي تثبيط تحرر البرولاكتين. إن Bromocirptine وpergolide من مشتقات الأرغوت نصف التركيبية القوية التأثير على مستقبلات الدوبامين D_2 في النخامى، يتملك البروموكريبتين تأثيرات مشابهة على مستقبلات الدوبامين في النوى القاعدية.



الشكل 16-3: مجموعات الأرغوت القلويدية بناء على الاعضاء المستهدفة

جدول 16-3: تأثيرات قلويدات الأرغوت على العديد من المستقبلات

قلويد الأرغوت	مستقبل α الادرنرجي	مستقبل D_2 الدوبامين	مستقبل $5HT_2$	تنبيه العضلة الملساء الرحمية
Bromocriptine	–	+++	–	0
Ergonovine	+	+	– (PA)	+++
Ergotamine	–– (PA)	0	+(PA)	+++
Lysergic acid diethylamide (LSD)	0	+++	–– (++ in CNS)	+
Methysergide	+/0	+/0	––– (PA)	+/0

يشار إلى التأثيرات المقلدة بـ + معاكسة بـ –، لا يوجد تأثير بـ 0. الألفة النسبية تجاه المستقبل يشار إليها بعدد + أو –، PA تعني مقلد جزئي.

C. **الاستعمالات السريرية:**

1. **الشقيقة:** يعتبر الأرغوتامين الدواء الرئيس المستعمل في الهجمات الحادة. الميتزرجيد والأرغونوفين يستعملان للوقاية.
2. **النزوف الولادية:** إن كلاً من Ergonovine وergotamine ينقصان من نزوف الخلاص (ما بعد الولادة) بشكل فعّال.
3. **فرط برولاكتين الدم والباركسنونية:** يستعمل البروموكريبتين والبيرغوليد في إنقاص إفراز البرولاكتين (الدوبامين هو مثبط فيزيولوجي لتحرر البرولاكتين). ويبدو أيضاً أن البروموكريبتين ينقص حجم أورام النخامى ذات الخلايا المفرزة للبرولاكتين. ويفيد البروموكريبتين أيضاً في معالجة داء باركنسون (الفصل 27).
4. **استعمالات أخرى:** استعمال الـ Methysergide في ورم الكارسينوئيد.

D. **السمية:** تعتبر التأثيرات السمية لقلويدات الأرغوت هامة بسبب تأثيراتها على الصحة العامة (وباء التسمم بالأرغوت الناجم عن الحبوب الفاسدة) إضافة لسميتها الناجمة عن زيادة الجرعة أو إساءة استعمالها عند الإفراد.

1. **تأثيرات وعائية:** تسبب تقبض وعائي شديد ومديد قد ينجم عنه نقص تروية، وغانغرينا. ويعتبر الـ Nitroprusside الدواء الوحيد المعاكس لتأثيراتها عند استعمالها طويل الأمد يسبب الـ Methysergide فرط تصنع غير طبيعي في النسيج الضامة. ربما يطال فرط التصنع الليفي هذا ما خلف البريتوان، خلف الجنب أو ما تحت الشغاف ويمكن أن يسبب استسقاء كلوي وسوء وظيفة النقل القلبي والدسامات القلبية. وتتواجد آفات مشابهة عند مرضى الكارسينوئيد مقترحة بذلك بأن هذا التأثير ربما ناجم عن توسط التأثيرات المقلدة لمستقبلات السيروتونين.
2. **تأثيرات هضمية:** تحدث معظم القلويدات الأرغوتية اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء، إسهال) عند العديد من الأفراد.
3. **تأثيرات رحمية:** قد تسبب تقلص رحمي ملحوظ، حيث يصبح الرحم أكثر حساسية لقلويدات الأرغوت خلال الحمل. على الرغم من أن الإجهاض الناجم عن الأرغوت في سياق معالجة الشقيقة هو نادر الحدوث، فإن معظم أطباء التوليد يوصون بتفادي أو بالتحفظ على استعمال هذه الأدوية خلال الحمل.
4. **تأثيرات عصبية مركزية:** تعتبر الإهلاسات المشابهة لحالات الذهان شائعة باستعمال LSD ولكنها أقل حدوثاً بالقلويدات الأخرى. يُستعمل الـ Methysergide أحياناً كبديل عن LSD من قبل المعتادين على استعمال الأدوية المهلسة أو المفرحة.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، الأدوية الرئيسة يجب تعلمها بالتفصيل. يجب تعلم المتغايرات الرئيسة بشكل يمكن تمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، وعوامل أخرى هامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الأدوية الرئيسة	متغايرات رئيسة	عوامل أخرى هامة
مقلدات الهيستامين	Histamine		
حاصرات H_1	Diphenhydramine		Doxylamine, cyproheptadin
	Chlorpheniramine		Promethazine, cyclizine
	Fexofenadine		Loratadine, Cetirizine
حاصرات H_2	Cimitidine		Ranifidine, famotidine, nizatidine
مقلدات 5-HT	Sumatriptan, Serotonin		Naratriptan, rizatriptan
معاكسات 5-HT	Ketanserin		Cyproheptadine, ergot alkaloids
	Ondansetron		Graisetron, dolasetron
القلويدات الأرغوتية	Bromocriptine	LSD, Methjsergide	Pergolide
	Ergonovine		
	Ergotamine		

الأسئلة

توجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو جملة غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للجمل. أختر حرفاً واحداً أو متمماً بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-2: شخص لمريض بأنه مصاب بنقائل الكارسينوئيد الورمية النادرة. يحرر هذا التشؤ السيروتونين، البراديكينين، والعديد من الببتيدات المعروفة.

1. تأثيرات السيروتونين عند هذا المريض غالباً ما يحتمل أن تشمل أي من الحالات التالية:
   (A) الإمساك
   (B) نوب تشنج قصبي
   (C) فرط إفراز الغاسترين
   (D) هبوط ضغط شرياني
   (E) احتباس بولي

2. إن المعالجة الموصى بها لمريضك المصاب بالكارسينوئيد، سوف تشمل جميع الأدوية التالية ما عدا:
   (A) Cyporheptadine
   (C) Ketanserin
   (B) Methysergide
   (D) Phenoxybenzamine
   (E) Sumatriptan

3. أي من الأدوية التالية تستطيع معاكسة تأثيرات الهستامين عند الإنسان على مستوى العضلات الملساء؟
   (A) Dolasetron
   (B) Epinephrine
   (C) Granisetron
   (D) Ranitidine
   (E) Sumatriptan

4. تمتلك العديد من مضادات الهيستامين H_1 تأثيرات غير هستامينية إضافية، والتي تشمل كل الحالات الآتية ما عدا:
   (A) نقص مقوية المثانة بتأثير مضاد موسكاريني
   (B) تأثير مخدر موضعي إذا أعطي الدواء حقناً
   (C) تأثير مضاد لدوار الحركة
   (D) زيادة كلية في المقاومة المحيطية
   (E) تركين

5. أي من الآتي سوف ينتج عن حصر مستقبلات H_2؟
   (A) نقص الـ cAMP في العضلة القلبية
   (B) ازدياد الـ cAMP في عضلة القلب
   (C) نقص IP_3 في مخاطية المعدة
   (D) ازدياد IP_3 في مخاطية المعدة
   (E) ازدياد IP_3 في العضلات الملساء

6. تشمل سمية مضادات الهيستامين H_2 واحد من الحالات التالية:
   (A) اضطراب الرؤيا
   (B) إسهال
   (C) هبوط ضغط انتصابي
   (D) تثبيط P450
   (E) نعاس

7. إن كل العبارات التالية حول الأسباب الفارماكولوجية المحتملة في القرن السادس عشر والسابع عشر تعد سحراً تكون مقبولة ما عدا:
   (A) تناول الخبز المصنوع من طحين ذو حبوب فاسدة قد يسبب إحساس بالحرق في الأطراف، يؤدي بالإفراد البسيطين للشك بقوى الشر الخارقة للطبيعة للطبيعية.
   (B) مثل هذا التناول الهضمي قد يسبب جائحات من الإجهاضات وبتفسيرات مشابهة.
   (C) مثل هذا التناول عند النساء المسنات قد يسبب إهلاسات ويعرضهم لسلوك يفسر من قبل الآخرين «casting spells»
   (D) إن المادة الرئيسة المعروفة الآن الموجودة في الحبوب الفاسدة هي Methysergide، مادة شبيهة بال PCP.

8. مريض خاضع للمعالجة الكيميائية السرطانية لديه إقياءات متكررة. الدواء الذي ربما يساعد في هذه الحالة هو:
   (A) Bromocriptine
   (B) Cimetidine
   (C) Ketanserin
   (D) Loratadine
   (E) Ondansefron

9. أي من الخصائص التالية لمضادات الهيستامين H_2 أكثر صحة؟
   (A) تملك جميعها نصف عمر حيوي بين 12-24 ساعة
   (B) تمتلك جميع حاصرات H_2 المتوفرة فعالية متساوية تقريباً
   (C) يترافق ال Famotidine بتداخلات دوائية أكثر من بقية حاصرات H_2 نتيجة تثبيطه للأنزيمات الكبدية
   (D) يترافق Ranitidine مع تأثيرات مضادة للاندروجين عند بعض المرضى
   (E) يجب أن تعطى حاصرات H_2 بمعدل 4-5 مرات باليوم للحصول على التأثير العلاجي

10. أي من الآتي يكون صحيحاً حول تطبيق الأدوية المذكورة؟
   (A) Cetirizine: لمعالجة حمى العلف
   (B) Ergonovine: لمعالجة داء الزهايمر
   (C) Methysergide: لمعالجة صداع الشقيقة الحاد
   (D) Ondansetron: لمعالجة صداع الشقيقة الحاد
   (E) Ranitidine: لمعالجة داء باركنسون.

11. أي من الآتي أكثر فائدة في معالجة فرط برولاكتين الدم؟
   (A) Bromocriptine
   (B) Cimetidine
   (C) Ergotamine
   (D) Ketanserin
   (E) LSD
   (F) Methysergide
   (G) Nitroprusside
   (H) Ondansetron
   (I) Phenoxybenzamine
   (J) Sumatriptan

12. أي من الآتي أكثر تأثيراً في معالجة القرحة الهضمية؟
   (A) Bromocriptine
   (B) Cimetidine
   (C) Ergotamine
   (D) Ketanserin
   (E) LSD
   (F) Methysergide
   (G) Nitroprusside
   (H) Ondansetron
   (I) Phenoxybenzamine
   (J) Sumatriptan

13. أي من الآتي هو مقلد للسيروتونين مفيداً في إجهاض نوبة صداع الشقيقة الحاد وليس مشتقاً من الفطور؟

(A) Bromocriptin
(B) Cimetidine
(C) Ergotamine
(D) Ketanserin
(E) LSD
(F) Methysergide
(G) Nitroprusside
(H) Ondansetron
(I) Phenoxybenzamine
(J) Sumatiptan

14. أي من الآتي يكون أكثر فائدة في معاكسة تشنج الأوعية الناجمة عن الأرغوت؟
(A) Bromocriptine
(B) Cimetidine
(C) Ergotamine
(D) Ketanserin
(E) LSD
(F) Methysergide
(G) Nitroprusside
(H) Ondansetron
(I) Phenoxybenzamine
(J) Sumatriptan

توجيهات (العبارات 15-16): تتوافق الأسئلة المتصالبة في هذا القسم مع قائمة من الخيارات متبوعة بعبارتين مرقمتين. أختر حرفاً واحداً فقط لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يمكن إلية.
(A) Bromocriptine
(B) Cimetidine
(C) Ergotamine
(D) Ketanserin
(E) LSD
(F) Methysergide
(G) Nitroprusside
(H) Ondansetron
(I) Phenoxybenzamine
(J) Sumatriptan

15. تسبب تثبيط الاستقلاب الكبدي للعديد من الأدوية وبعض التأثيرات المضادة للاندروجين.

16. تفيد وكمضاد غير عكوس في معالجة بعض أورام الكارسينوئيد.

الأجوبة:

1. يسبب السيروتونين تشنج قصبي، ولكن التأثيرات الأخرى المدونة غير ملاحظة. الجواب (B).
2. جميع الأدوية المدونة تمتلك تأثيرات حاصرة لمستقبلات 5HT ما عدا الـ Sumatriptan الذي هو مقلد لمستقبل لـ 5-HT1D. الجواب (E).
3. إن الـ Dolasetron وgranisetron معاكسات لـ $5\text{-}HT_3$. Sumatiptan هو مقلد لـ $5\text{-}HT_{1D}$. Ranitidine هو معاكس للهيستامين ولكنه يحصر H_2 المعدية والقلبية، وليس H_1 العضلية الملساء. Epinephrine تمتلك تأثيراً معاكساً فيزيولوجياً بحيث تعاكس تأثيرات الهسيتامين في العضلات الملساء. الجواب (B).
4. لا تفعل حاصرات H_1 المستقبلات المسؤولة عن تقبض الأوعية، بعض الأدوية تحصر فعلياً مستقبلات α الأدرنرجية مسببة توسع وعائي. الجواب (D).
5. إن مستقبلات H_2 هي مستقبلات مرتبطة بالبروتين Gs، تشبه مستقبلات بيتا، حصرها يؤدي إلى لإنقاص الـ cAMP. الجواب (A).
6. إن حاصرات H_1 وليس حاصرات H_2 تسبب اضطراب رؤيا، هبوط ضغط انصبابي ونوم. كلاهما لا يسبب الإسهال. الـ Cimetidine هو مثبط قوي لـ CYP3A4. الجواب (D).
7. لاحظ المؤرخون العديد من المظاهر السلوكية الموصوفة وأتهموا فيها السحر والضحايا الموهمين خلال تجارب سالم Salem السحرية في الفترة من التاريخ الأمريكي تشبه التسمم بالأرغوتامين. ينجم التسمم بالأرغوتامين عن قلويدات الأرغوت الطبيعية المختلطة وليس عن Methysergide الذي هو مشتق نصف تركيبي للأرغوت. إن الـ Methysergide ليس مشابهاً لـ PCP (phencyclidne). الجواب (D).

8. يتملك الـ Ondansetron تأثيرات مضادة للإقياء هامة. الجواب (E).
9. تمتلك حاصرات H_2 فعالية متساوية فيما بينها، ولكن قوة تأثيرها تختلف، يمتلك Cimetidine تأثيرات مضادة للاندروجين ومثبطة لـ CYP3A4. الجواب (B).
10. يفيد الـ Methyseryide في الوقاية من الشقيقة، ولكن ليس له فائدة في الهجمات الحادة منها. يفيد Cetrizine في معالجة حمى الملف. الجواب (A).
11. إن البروموكريتين هو مقلد للدوبامين في الجملة العصبية المركزية يمتاز بإمكانية إعطاؤه فموياً، هذا الدواء يثبط إفراز البرولاكتين بواسطة تفعيل مستقبلات الدوبامين. الجواب (A).
12. تعتبر حاصرات H_2 كعلاج ملائم للقرحة الهضمية، والـ cimetidine هو أحد هذه الأدوية. الجواب (B).
13. Sumatriptan هو مقلد لـ $5\text{-}HT_{1D}$، يستطب للإعطاء حقناً في معالجة الشقيقة، ويعتبر الـ Ergatomine مؤثراً أيضاً في معالجة الشقيقة الحادة، ولكنه يستخرج من فطر claviceps purpurea. الجواب (J).
14. يكون من الضروري استعمال موسع وعائي قوي جداً لمعاكسة تشنج الأوعية الناجم عن الأرغوت، وNitioprussrde أحد هذه الأدوية. الجواب (G).
15. يعرف الـ Cimetidine بأنه يسبب تداخلات دوائية بسبب تثبيطه للأنظيمات المتماثلة الكبدية P450، يمتلك هذا الدواء تأثيرات ضعيفة مضادة للأندروجين. الجواب (B).
16. يعتبر الـ Phenoxybenzamine الوحيد المعاكس في هذه المجموعة. يمتلك هذا الدواء ألفة تجاه الهستامين ومستقبلات $5\text{-}HT_2$ إضافة لمستقبلات ألفا، وقد وجد أنه يفيد عند بعض مرضى الكارسينوئيد، بافتراض أنه قادر على حصر مستقبلات $5\text{-}HT_2$. الجواب (I).

جواب المهارة الحفظية: التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الهيستامين
(انظر الفصول 8 و 10)

يخفف الـ promethazine بشكل فعال من القلق عند الشباب فعندما حاول ذلك الرجل الشاب النزول عن كرسي الأسنان بعد الإجراءات المتخذة، عانى من هبوط ضغط انتصابي وأغمي عليه. ولكن بوضعه بشكل أفقي على الأرض ومن ثم على السرير الطبي، استرجع وعيه بسرعة. كان ضغط الدم بالاستلقاء منخفضاً قليلاً ونظم القلب متسرعة. عندما جلس انخفض الضغط الشرياني وتسرع القلب. إن الـ Promethazine وأدوية أخرى من الجيل الأول هي حاصرة لألفا (وM_3) (فصول 8 و10). بعد ثلاثين دقيقة من الاستلقاء، كان قادراً على الجلوس بدون إغماء وعانى فقط من تسرع قلب خفيف. إن الجيل القديم من مضادات الهيستامين تعبر إلى الجملة العصبية المركزية بثبات مسببة التركين. هذا الرجل الشاب شعر نوعاً ما بالنعاس لمدة ساعتان ولكن لم يشتكي من أي علامات أو أعراض إضافية.

17 الببتيدات الفعّالة الوعائية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تسمية معاكس للأنجيوتانسين على مستقبلاته ودوائين على الأقل ينقصان من تشكل الانجيوتانسين II.
- تلخيص التأثيرات الرئيسة للبراديكينين والببتيد الأذيني الطارح للصوديوم.
- وصف وظيفة الأنزيم المحول (ببتيديل ببتيداز - كينيناز II).
- تدوين ببتيدين ذات فعالية مقبض للأوعية
- وصف تأثير الببتيد المعوي الفعال وعائياً (VIP)، المادة P، الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين.

المفاهيم

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** تشكل الببتيدات الفعالة الوعائية مجموعة كبيرة من المواد الداخلية التي تمتلك وظائف وسائط عصبية إضافية لوظائف هرمونية جهازية وموضعية. تشمل الببتيدات المعروفة جيداً: الانجيوتانسين، البراديكنين، الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم، الاندوثلين، الببتيد المعوي الفعّال وعائياً، المادة P، الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين، الغلوكاكون، والعديد من الببتيدات الأفيونية. تم مناقشة الفازوبرسين في الفصل 15 و 37، والببتيدات الأفيونية في الفصل 31 والغلوكاكون في الفصل 41. الببتيدات التي سوف تناقش في هذا الفصل ملخصة في الجدول 17-1.

B. **آليات التأثير:** من المحتمل أن تؤثر هذه العوامل على مستقبلات على سطح الخلية. كما هو مشار إليه في الجدول 17-1. غالبيتها تؤثر من خلال مستقبلات مرتبطة بالبروتين - G وتسبب إنتاج مراسيل ثانوية، وبعض منها ربما يفتح الأقنية الشاردية.

الانجيوتانسين ومعاكساته

A. **مصدره ومصيره:** يتركب **الانجيوتانسين I** اعتباراً من الانجيوتانسينوجين بتوسط الرنين، المتحرر من الجهاز الكبي في الكلية. يتحول الانجيوتانسين I والذي هو مؤلف من عشرة ببتيدات غير فعّالة إلى **الانجيوتانسين II** (A II) المؤلف من ثماني ببتيدات بتوسط

جدول 17-1: بعض الببتيدات الفعّالة وعائياً وخصائصها

اسم الببتيد	خصائصه
Angiotensin II	$\uparrow$DAG, $\uparrow$CP$_3$، يقبض الشرينات، يزيد إفراز الالدوسترون
الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم ANP	$\uparrow$cGMP، يوسع الأوعية، يثبط إفراز وتأثيرات الألدوسترون، يزيد الرشح الكبى
Bradykinin	$\uparrow$NO, $\uparrow$cAMP, $\uparrow$DAG, $\uparrow$IP$_3$ يوسع الشرينات، يزيد النفوذية الشعرية، ينبه النهايات الحسية الألمية
الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين (CGRP)	يسبب هبوط ضغط، وتسرع قلب بآليات غير معروفة
Endothelins	$\uparrow$DAG, $\uparrow$IP$_3$، تركيب البطانة الوعائية، تقبض غالبية الأوعية وتقبض العضلات الملساء الأخرى.
الببتيد العصبى Y (NPY)	يسبب تقبض وعائى وينبه القلب، تأثيراته ناجمة عن توسط IP$_3$ فى جزء منها
المادة P	يوسع الشرينات، يقبض الأوردة، والأمعاء والعضلات الملساء القصبية يسبب الإدرار، وهو مادة ناقلة فى الأعصاب الحسية الناقلة للألم
الببتيد المعوي الفعّال وعائياً (VIP)	يوسع الأوعية، يرخي القصبات والعضلات الملساء المعوية

الأنزيم المحول للانجيوتانسين (ACE)، المعروف بالببتيديل ديببتيداز أو كيناز II (الشكل 11-4) الانجيوتانسين II وهو ببتيد فعّال يتعوض بسرعة بواسطة الببتيداز (انجيوتانسيناز).

B. التأثيرات: الانجيوتانسين II هو مقبض شرياني قوي التأثير وينبه تحرر الألدوسترون. يزيد AII بشكل مباشر المقاومة الوعائية المحيطية ومن خلال الألدوسترون الذي يسبب احتباس الصوديوم البولي. يسهل الأنجيوتانسين II تحرر النورابيي نفرين في النهايات الأدرنرجية من خلال تأثيره على المستقبلات المتغايرة الأمشاج ما قبل المشبك. جميع هذه التأثيرات يتوسطها مستقبل AT_1 والذي هو عبارة عن مستقبل مرتبط بال G_q.

C. دورها السريري: استعمل AII في الماضي تسريباً ضمن الشريان للسيطرة على النزوف في حال صعوبة الوصول لمكان النزف. ولم تعد تستعمل لهذا الاستطباب فيما بعد. تكمن أهميتها السريرية بأنها وسيط فيزيولوجي مرضي في بعض حالات ارتفاع الشرياني (ارتفاع الضغط الشرياني) وفي قصور القلب. لذلك تعتبر معاكسات الأنجيوتانسين II ذات أهمية سريرية.

D. المعاكسات: كما هو في الفصل 11، يتوفر نوعان من المعاكسات، **مثبطات أنزيم التحول (ACEI)** (مثل **Enalapril, Captopril**) والتي تعتبر عوامل هامة في معالجة الضغط الشرياني وقصور القلب، حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II (**valsartan, losartan**، أدوية أخرى) وهي مثبطات غير ببتيدية تعطى عن طريق الفم تثبط مستقبلات AT II. **Saralasin** هو ببتيد مقلد جزئي للمستقبل لا يستعمل سريرياً، يحصر مستقبل الأنجيوتانسين وتترافق مثل هذه الأدوية غالباً بزيادة تعويضية في الرينين والأنجيوتانسين.

البراديكنين Brodykinin

A. مصدره ومصيره: البراديكنين هو أحد **الكينينات الموسعة للأوعية** يتشكل اعتباراً من الكينينوجين بتأثير العديد من الأنزيمات مثل الكاراليكرني (Kallikreins). يتقوض البراديكنين بالعديد من الببتيداز والتي تشمل الأنزيم المحول للانجيوتانسين.

B. تأثيراته: يؤثر البراديكنين على الأقل على نوعين من المستقبلات (B_1 وB_2) وينجم عن ذلك إنتاج IP_3 وDAG وNO وPGS في النسج (الشكل 17-1). يعتبر من أحد موسعات الأوعية قوية التأثير. وهو يتدخل في الالتهاب فيسبب الوذمة والألم عندما يتحرر أو يُحقن ضمن النسج. يمكن أن يتواجد البراديكنين في اللعاب وربما يلعب دوراً هاماً في تنبيه إفرازه.

C. دوره السريري: على الرغم من أنه لا يطبق في المعالجة السريرية، فهو يلعب دوراً هاماً بتأثير مثبطات أنزيم التحول انجيوتانسين كخافضة للضغط الشرياني، كما لوحظ سابقاً (الفصل 11 والشكل 11-4). لا يوجد تطبيق سريري في الوقت الراهن لمضادات البراديكنين.

الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم

A. مصدره ومصيره: يتركب الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANP والمعروف أيضاً بالعامل الأذيني الطارح للصوديوم ANF) من قبل الأذينة القلبية عند الثديات. يتحرر هذا الببتيد نتيجة التمديد الحاصل في الحجرات القلبية. وقد عزل نوعين من هذا الببتيد هما الببتيد الطارح للصوديوم الدماغي (BNP) والببتيد الطارح للصوديوم C- (CNP) من القلب والدماغ وأنسجة أخرى.

B. تأثيراته: يفعّل ANP الغوانيل سيكلاز (GC) في العديد من الأنسجة (الشكل 17-1). وهو موسع وعائي طارح للصوديوم (يعزز طرح الصوديوم). وتتضمن تأثيراته البولية زيادة الرشح الكبي، نقص عود امتصاص الصوديوم من الأنبوب القريب، وتثبيط إفراز الرينين. ويثبط هذا الببتيد أيضاً تأثيرات AII والالدوسترون. على الرغم من تأثيره السلبي على تقلص العضلة القلبية فإن ANP الداخلي ربما يلعب دوراً هاماً في معاوضة قصور القلب الاحتقاني بتحديد احتباس الصوديوم.

C. دوره السريري: لقد تم دراسة ال ANP لمحاولة استعماله في معالجة قصور القلب. ولكن النتائج كانت مختلطة. وقد أظهر BNP بعض الفائدة في بعض الدراسات الصغيرة عند مرضى قصور القلب. لا يوجد في الوقت الراهن مستحضرات ذات أهمية سريرية تؤثر كمقلد أو معاكسة لمستقبلات ANP.

Endothelins

هي مثبطات وعائية عديدة الببتيد تتشكل وتحرر من الخلايا البطانية (ECs) في الأوعية الدموية. ويعتقد أن وظيفتها تشمل تأثيرها في الخلايا نفسها (Autocrine) وفي الخلايا المجاورة (Paracrine) كهرمونات تؤثر على الأوعية. لقد تم تحديد ثلاثة أنوع ببتيدية من الأندوثلين (ET1 وET2 وET3) اعتماداً على وجود اختلافات صغيرة في تتالي الحموض الأمينية عند الإنسان. وقد تم تحديد نوعين من مستقبلات الاندوثلين، كلاهما مرتبط بالبروتين G.

يعتبر الاندوثلين مقبض وعائي أقوى من النورايبي نفرين وله تأثير مديد نسبياً. تنبه هذه الببتيدات القلب، وتزيد من تحرر ANP، وتفعل تكاثر العضلات الملساء. وهي تتدخل في بعض أشكال ارتفاع الضغط الشرياني الاضطرابات القلبية الوعائية الأخرى. وقد أصبحت معاكسات الاندروثلين متوفرة حديثاً لاستعمالات البحث العلمي سريرياً.

الببتيد المعوي الفعّال وعائياً، المادة P، الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين والببتيد العصبي Y

الببتيد المعوي الفعّال وعائياً (VIP) هو موسع مائي فعّال وقد يكون أكثر أهمية من كونه وسيط عصبي. يتواجد في الجملة العصبية المركزية والمحيطية والسبيل المعدي المعوي ولا يوجد له تطبيق سريري.

المادة P هي ببتيد آخر كوسيط عصبي لها تأثير قوي كموسع وعائي على مستوى الشرينات. وهي منبهة قوية للأوردة والأمعاء والعضلات الملساء في الطرق الهوائية. وربما تؤثر هذه المادة كهرمون موضعي في السبيل الهضمي. لقد وجد تراكيز العالية من المادة P في بعض أجزاء الجملة العصبية التي تحتوي أعصاباً تتوسط الحس الألمي. لا يوجد تطبيق سريري بالوقت الراهن للمادة P أو معاكساتها. ولكن الـ Capsaicin وهو المركب الحار في الفليفلة، يحرر المادة P من مخازنها في النهايات العصبية ويؤدي لنفاذ هذا الببتيد. واستعمل Capsaiain موضعياً لمعالجة التهاب المفاصل الرثواني، والألم التالي للإصابة بالحلأ.

الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين وجد بتراكيز عالية في الدرق وكذلك في غالبية العضلات الملساء (مع الكالسيتونين). ووجوده في العضلات الملساء ويقترح دورة كناقل مساعد في النهايات العصبية الذاتية. وهو (CGRP) عامل مخفض للضغط الشرياني قوي التأثير اكتشف حديثاً ويسبب تسرع قلب انعكاسي. ليس هناك تطبيق سريري لهذا الببتيد في الوقت الراهن.

الببتيد العصبي Y لا يشبه الببتيدات الثلاثة السابقة المذكورة أعلاه، وهو مقبض وعائي قوي التأثير وينبه القلب. NPY يتواجد في كلاً من الجملة العصبية المركزية والأعصاب المحيطية. في المحيط، حدد كناقل مساعد في النهايات الأدرنرجية العصبية. وقد تم تحديد العديد من مستقبلاته.

> **مهارة حفظية: معاكسات الانجيوتانسين**
> **(فصل 11)**
>
> ناقش الاختلافات بين مثبطات أنزيم التحول (ACEI) وحاصرات مستقبلات AT_1 في سياق الببتيدات الموجودة في هذا الفصل. *جواب المهارة الحفظية موجودة في أخرى الفصل.*

قائمة الأدوية: انظر الجدول 17-1

الأسئلة

التوجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو غير متممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات. أختر حرف واحد كجواب أو متتم للعبارة بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. فيما يتعلق بالببتيدات

(A) يعتبر الأنجيوتانسين I أقواها في سلسلة الأنجيوتانسينوجين (طليعة الأنجيوتانسين) والأنجيوتانسين II

(B) البراديكنين هو موسع وعائي قوي وله تأثيرات محرضة على الألم والوذمة

(C) يزيد البتيد الأذيني الطارح للصوديوم من تقلص القلب في قصور القلب الاحتقاني

(D) لان البتيدات لا تستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) فإنها لا تتواجد في الدماغ.

(E) يتعطل البراديكنين بواسطة أنزيم الكاليكرين.

2. أي من التالي ـ إذا أعطي وريدياً ـ سوف يزيد من حركية الأنبوب الهضمي ويسبب إسهالاً؟

(A) Angiotensin II
(B) Bethanechol
(C) Bradykinin
(D) Renine
(E) جميع ما ذكر أعلاه

3. البتيد الذي يسبب زيادة النفوذية الشعرية والوذمة هو

(A) Angrotensin
(B) Bradykinin
(C) Captopril
(D) Histamine
(E) Losartan

4. العوامل التي تحدث تقبض وعائي شريني تشمل كل ما يلي عدا

(A) Angiotensin
(B) Endothelin
(C) Epinephrine
(D) Serotonin
(E) Substance P

5. موسع وعائي يمكن أن يتعطل بالأنزيمات الحالة للبروتين هو

(A) Angrotensin
(B) Isoproterenol
(C) Histamine
(D) NPY
(E) VIP

6. أي من التالي يتحرر من النسيج المرضوضة، يسبب الألم والوذمة ويتعطل بالأنزيم المحول للأنجيوتانسين؟

(A) Agiotensin I
(B) Agiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin
(E) البتيد المرتبط مورثياً بالكالسيتونين
(F) Substance P
(G) البتيد العصبي Y (NPY)
(H) Renin الـ
(I) Substance P
(J) البتيد المعوي الفعّال وعائياً (VIP)

7. أي من التالي هو مقبض وعائي مؤلف من عشرة ببتيدات طليعية؟

(A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) البتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANP)
(D) Bradykinin
(E) CGRP
(F) Endothelin
(G) NPY
(H) Renin
(I) المادة P
(J) VIP

8. أي من التالي هو موسع وعائي أذيني موجود في الأعصاب المحيطية والجملة العصبية المركزية، ويسبب تقبض الأوردة والعضلات الملس الهوائية، وموجود في الألياف الحسية الألمية الواردة؟

(A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin

(E) CGRP
(F) Endothelin
(G) NYP
(H) Renin
(I) Substance P
(J) VIP

9. أي من التالي هو مقبض وعائي مؤلف من ثماني ببتيدات تزداد عند مرضى ارتفاع ضغط الدم وتعالج بجرعات كبيرة من المدرات؟

(A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin
(E) CGRP
(F) Endothelin
(G) NYP
(H) Renin
(I) Substance P
(J) VIP

10. أي من التالي هو موسع وعائي يزداد في الدم والأنسجة عند المرضى المعالجين بالكابتوبريل Captopril؟

(A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin
(E) CGRP
(F) Endothelin
(G) NYP
(H) Renin
(I) Substance P
(J) VIP

11. أي من التالي هو موسع وعائي قوي اكتشف حديثاً بتراكيز عالية في الغدة الدرقية؟

(A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin
(E) CGRP
(F) Endothelin
(G) NYP
(H) Renin
(I) Substance P
(J) VIP

12. أي من التالي هو ببتيد ناقل مساعد في النهايات العصبية الذاتية يرخي الأوعية والقصبات والعضلات الملساء الهضمية؟

(A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin
(E) CGRP
(F) Endothelin
(G) NYP
(H) Renin
(I) Substance P
(J) VIP

توجيهات (العبارات 13-14) تتألف هذه الأسئلة التصالبية من قائمة من الاختيارات ذات الأحرف متبعة بعبارات مرقمة.

اختر حرف واحد لكل عبارة مرقمة حيث تكون الأقرب إليها.

(A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP

(D) Bradykinin
(E) CGRP
(F) Endothelin
(G) NYP
(H) Renin
(I) Substance P
(J) VIP

13. عبارة عن ببتيد ناقل مساعد في نهايات الأعصاب الذاتية ومقبض وعائي.

14. عبارة عن ببتيد مقبض وعائي يتركب في البطانة الوعائية الدموية.

الأجوبة

1. إن الأنجيوتانسين I هو طليعة غير فعّالة. لا يؤثر الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم على تقلص القلب. تتواجد الببتيدات بتراكيز عالية في الدماغ كونها تتركب هناك. الجواب (E).

2. لا تترافق الببتيدات المدونة هنا مع زيادة ملحوظة في حركية المعدة والأمعاء. Bethanechol، هو مقلد كولنيرجي موسكاريني، هو منبه للجهاز الهضمي. الجواب (B).

3. يسبب كلاً من الهستامين والبراديكنين ازدياداً ملحوظاً في النفوذية الشعرية ولذلك غالباً ما يترافق هذا بالوذمة، ولكن الهستامين ليس ببتيداً. الجواب (B).

4. إن المادة P موسع وعائي قوي التأثير. الجواب (E).

5. إن الببتيد، وليس الأمين، سوف يتعدل بالأنزيمات الحالة للبروتين. الببتيد الفعّال المعوي هو الببتيد الوحيد في القائمة ليس موسعاً للأوعية. الجواب (E).

6. إن البراديكنين هو وسيط التأذي النسيجي، الألم، والوذمة. الجواب (D).

7. إن الأنجيوتانسين مؤلف من عشرة ببتيدات. الجواب (A).

8. إن المادة P موسعة للشرينات وهي وسيط عصبي للسبيل الألمي. الجواب (I).

9. الأنجيوتانسين II، مؤلف من ثمانية ببتيدات، يزيد حجم الدم لأن الاستجابة المعاوضة تسبب إفراز الرينين. الجواب (B).

10. يزداد البراديكنين نتيجة التثبيط الأنزيمي بالكابتوبريل، لأن أنزيم التحول عادة يعمل على تقويض الكينينات بالإضافة إلى تركيب الأنجيوتانسين II (انظر الشكل 11-4). الجواب (D).

11. إن الموسع الوعائي الفعّال المكتشف حديثاً هو الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين (CGRP). الجواب (E).

12. الببتيد المعوي الفعّال هو مرخي لليف العضلي الأملس عموماً وهو أيضاً ناقل مساعد في الأعصاب الذاتية (ANS). الجواب (J).

13. الببتيد العصبي Y موجود في العديد من النهايات العصبية الودية ما بعد عقدية كناقل مساعد. وهو لا يشبه الببتيد المعوي الفعّال وعائياً (ناقل مساعد في الجملة العصبية). فإن NPY هو مقبض وعائي. الجواب (G).

14. تتركب الـ Endothelins في البطانة الوعائية وهي مقبضة وعائية قوية. الجواب (F).

جواب المهارة الحفظية: معاكسات الأنجيوتانسين
(انظر الفصل 11)

إن كلاً من مثبطات ACE (Captopril) وحاصرات مستقبل AT_1 (Losartan) تنقص تأثيرات جملة الرنين انجيوتانسين وبالتالي تنقص الضغط الدموي وكلاهما يؤدي إلى ازدياد معاوض في تحرر الرينين والأنجيوتانسين I. الاختلاف الرئيس بين هذين النوعين من الأدوية ناجم عن أن مثبطات ACE تزيد مستويات البراديكنين في الدوران لأن البراديكنين يطرح بشكل طبيعي بتوسط أنزيم التحول. تساهم الزيادة في البراديكنين بالتأثير الخافض للضغط الشرياني لمثبطات ACE، ولكن هي مسؤولة عن نسبة الحدوث العالية للسعال المترافقة مع استعمال مثبطات ACE. يعتقد بأن السعال ناجم عن تركيب البروستاغلاندينات كنتيجة لازدياد البراديكنين. إن حاصرات مستقبل AT_1 لا تمتلك هذا التأثير.

18 البروستاغلاندينات وعناصر الاكتفاء الذاتي الأخرى

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين التأثيرات الرئيسة لـ PGE_2، $PGF_{2\alpha}$، LTB_4، LTC_4 وLTD_4.
- تدوين المواقع الهامة لتركيب وتأثيرات الترومبوكسان البروستاسيكلين في الجملة الوعائية.
- تدوين معاكسات الليكوترونيات المتوفرة حالياً للاستعمال العلاجي ومعاكسات البروستاغلاندينات ومواقع تأثيرها (أنزيمات ومستقبلات).
- شرح التأثيرات المختلفة للأسبرين على تركيب البروستاغلاندين وتركيب الليكوترويين.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 18-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
Abortifacient	دواء يستعمل لإحداث الإجهاض، مثال: بروستاغلاندين $F_{2\alpha}$
Cyclooxygenase	أنزيم يحول الاراشيدونيك أسيد إلىPGG وPGH2، وهي طلائع البلاستاغلانيات.
عسرة الطمث	معص عضلي رحمي مؤلم يثار بتحرر البروستاغلانيات خلال الدورة الطمثية.
Endoperoxide	مصطلح عام لطلائع البروستاغلاندينات مثل PGG وPGH.
تبادل مواقع الأوعية الكبيرة	شذوذ خلقي يحدث فيه خروج الشريان الرئوي من البطين الأيسر والأبهر من الأذينة اليمنى. وهو يتعارض مع الحياة إذا لم يترافق مع بقاء قناة شريانية كبيرة أو وجود عيب في الحاجز البطيني.
Lipoxygenase	أنزيم يحول حمض الارشيدونيك إلى الليكوترويين الأولي (HPETEs).
مضادات الالتهاب غير الستروئيدية NSAID	أدوية مضادة للالتهاب غير الستروئيدية، مثل الأسبرين والأيبوبروفين والـ celeoxib، تثبط السيكلوأكسيجاز.
بقاء القناة الشريانية (PDA)	بقاء فتحة ما بين الشريان الأبهر والرئوي بعد الولادة
فوسفوليباز A_2	أنزيم في غشاء الخلية يتوسط تشكل حمض الأراشيدونيك من المركبات الغشائية الدسمة.
المادة بطيئة التفاعل التأقية (SRS-A)	عبارة عن مادة حددت بالتألق المناعي في أنسجة الحيوانات التي تعرضت للصدمة التأقية. وقد تم تمييزها الآن كمزيج من الليكوتروينات خاصة LTB_4 وLTC_4 وLTD_4.

المفاهيم

إن عناصر الاكتفاء الذاتي هي مجموعة هامة من مشتقات الحموض الدسمة الداخلية والتي تنتج من حمض الأراشيدونيك. والذي يشتق من دسم الغشاء الخلوي.

مقلدات عناصر الاكتفاء الذاتي

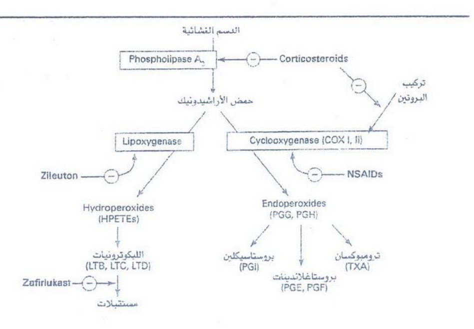
A. **التصنيف:** تشمل مجموعات عناصر الاكتفاء الذاتي: البروستاغلاندينات، البروستاسيكلين، ترومبوكسان، والليكوترونيات. إن البروستاسيكلين والترومبوكزان يعتبران غالباً عناصر في مجموعة البروستاغلاندين ولهما مشتقات تدويرية (cyclized). تمتلك الليكوترونيات سلسلة مستقيمة الشكل من حمض الأرشيدونيك. هناك سلاسل متعددة من المجموعات الرئيسة.

اعتماداً على المتغايرات المختلفة (مشار إليها بـ A وB وC الخ) والأرقام المختلفة ذات الروابط المضاعفة (مشار إليها 2، 3، 4 الخ) في الجزيئة.

B. **التركيب:** (الشكل 18-1) تتركب عناصر الاكتفاء الذاتي استجابة للعديد من المنبهات مثل فيزيائية، تفاعلات مناعية، هذه التنبيهات تفعل الفوسفوليباز الغشاء الخلوي أو السيتوبلاسمي، ويتحرر حمض الأرشيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية. يستقلب الأرشيدونيك فيما بعد بأحد الآليات المتعددة المختلفة. إن الآليتين الهامتين هما: الأولى، استقلاب المنتجات مستقيمة السلسلة بتوسط **أنزيم ليبواكسيجيناز** فينتج عن ذلك أخيراً تشكل الليكوترونيات. الثانية، تتم بتوسط **أنزيم السيكلواكسجيناز** مما ينجم عنه تشكل البروستاسيكلين والبروستاغلاندينات أو الترومبوكسان. تتواجد السيكلواكسيجيناز (COX) على شكلين. **COX1** موجود في العديد من الأنسجة، إن البروستاغلاندينات المتشكلة في أنسجة الجسم بتوسط COX1 تبدو أنها مهمة للعديد من الوظائف الفيزيولوجية (انظر أدناه). على العكس من ذلك، فإن **COX2** يتواجد بشكل رئيس في الخلايا الالتهابية، ونواتج هذه التأثيرات تلعب دوراً هاماً في الأذية النسيجية مثل الالتهاب. يتركب الترومبوكسان بشكل مسيطر في الصفيحات الدموية، بينما يتركب البروستاسيكلين في الخلايا البطانية للأوعية الدموية. إن عناصر الاكتفاء الذاتي أنصاف أعمار قصيرة (ثواني إلى دقائق) وهي غير فعّالة عند إعطاءها عن طريق الفم.

C. **آلية التأثير:** يبدو أن معظم تأثيرات عناصر الاكتفاء الذاتي مرتبطة بتفعيل المستقبلات الغشائية الخلوية المرتبطة بالبروتين G إلى الأدنيل سيكلاز (نتيجة الـ cAMP) أو شلاشل الفوسفوانوزينول (منتجة IP_3 وDAG كمراسيل ثانوية).

D. **التأثيرات:** هناك العديد من التأثيرات تطال العضلات الملساء، الصفيحات، الجملة العصبية المركزية، والأنسجة الأخرى. بعض هذه التأثيرات المختلفة ملخصة في الجدول (18-2). تتوسط عناصر الاكتفاء الذاتي العديد من الحديثات المرضية بشكل مباشر بما فيها $F_{2\alpha}$ والتومبوكسان A_2 (TXA2)، والليكوترومنيات LTC_4 وLTD_4. يشكل كلاً من LTC_4 وLTD_4 الوسيط الرئيسي المسؤول عن تقبض القصبات، **المادة بطيئة التحرر التأقية (SRS-A)**. إن الليكوتروين LTB_4 هي عامل جذب كيميائي هام في الالتهاب. والبروستاسيكلين وPGE_2 ربما يلعبان دوراً كموسعات وعائية داخلية المنشأ. PGE_1 ومشتقاتها تمتلك دور واقي هام لمخاطية المعدة، عند طريق زيادة إفراز البيكربونات والمخاط وإنقاص إفراز الحمض أو كلاهما. إن كلاً من PGE1 وPGE_2 يرخي الأوعية والعضلات الملساء الأخرى. يعتقد أن PGE_2 هي موسع وعائي طبيعي يحافظ على نفوذية القناة الشريانية خلال التطور الجنيني. إن PGE_2 و$PGF_{2\alpha}$ يتحرران بكميات كبيرة من البطانة خلال الدورة الطمثية وتلعب دوراً فيزيولوجياً هاماً في المخاض. يبدو أن PGE_2 له دور فيزيولوجي في نضج عنق الرحم وقت المخاض.



الشكل 18-1: تركيب عناصر الاكتفاء الذاتي ومواقع التأثيرات المثبطة للستروئيدات القشرية ومضادات الالتهاب غير الستروئيدية (NSAIDs) ومعاكسات الليكوتروينات.

الجدول 18-2: تأثيرات بعض عناصر الاكتفاء الذاتي الهامة							
التأثير	PGE2	PGF2α	PGI2	TXA2	LTB4	LTC4	LTD4
المقوية الوعائية	↓	↑↑	↓↓	↑↑↑	؟	↓ أو ↑	↓ أو ↑
المقوية القصبية	↓↓	↑	↓	↑↑↑	؟	↑↑↑↑	↑↑↑↑
المقوية الرحمية	↑↑	↑↑↑	↓		؟	؟	؟
تراص الصفيحات	↓ أو ↑	؟	↓↓↓	↑↑↑	؟	؟	؟
الجذب الكيميائي للكريات البيض	؟	؟	؟	؟	↑↑↑↑	؟	؟
؟ تأثير غير معروف							

تترافق عسرة الطمث مع تقلصات رحمية محرضة بالبروستاغلاندينات خاصة $PGF_{2\alpha}$. إن تراص الصفيحات يتفعل بشدة بواسطة الترومبوكسان. وينقص $PGF_{2\alpha}$ من الضغط داخل العين (انظر أدناه)، ولكن لم يعرف فيما إذا كانت هذه تأثيرات فيزيولوجية داخلية المنشأ لـ $PGF_{2\alpha}$.

E . **الاستعمالات السريرية:**

1. **في التوليد:** تتوسط البروستاغلاندينات E_2 و $F_{2\alpha}$ تقلص الرحم. وقد أثبت استعمال PGE_2 (**dinoprostone**) لإنضاج عنق الرحم في تمام الحمل قبل تحريض المخاض بالاكسيتوسين. لقد استعملت الـ PGE_2 و$PGF_{2\alpha}$ كمجهضات في الثلث الثاني من الحمل، على الرغم من تأثيراتها في تحريض المخاض في تمام الحمل، لكنها تحمل تأثيرات غير مرغوبة (غثيان، إقياء، إسهال) أكثر مما تحدثه مقلصات الرحم oxytocics. في أوربا، استعملت مشابهات PGE_1 **misoprostol** مع معاكسات البروجسترون mifepsistone (RU 486) كنوع من المشاركة الآمنة ما بين الأدوية المجهضة.
2. **طب الأطفال:** يعطى PGE_1 تسريباً وريدياً للمحافظة على بقاء القناة الشريانية مفتوحة عند الرضع المصابين بتبادل الأوعية الدموية الكبيرة حتى يتسنى إجراء العمل الجراحي.
3. **التحال:** لقد أثبت استعمال البروستاسيكلين (PGI_2) (مثل **epoprostenol**) في ارتفاع الضغط الرئوي الشديد، الذي يستعمل عادة للوقاية من تراص الصفيحات عند وضع المرضى على آلة التحال.
4. **القرحة الهضمية المترافقة مع استعمال NSAIDs:** لقد أثبت استعمال الـ **Misoprostol** في الـ USA للوقاية من القرحات الهضمية عند المرضى الذين يتناولون جرعات عالية من مضادات الالتهاب غير الستروئيدية لمعالجة التهاب المفاصل ولديهم قصة قرحية مترافقة مع استعمال تلك الأدوية.
5. **البولية:** يستعمل الـ PGE_1 (مثل **alprostadil**) في معالجة العنانة. هناك مستحضرات متوفرة للحقن وإضافة للحقن ضمن الإحليل.
6. **عينية:** يستعمل مشتق $PGF_{2\alpha}$ المسمى **Latanoprost** في معالجة الزرق، وإن **Unoprostone** هو من الأدوية الحديثة المستعملة. تزيد هذه الأدوية من جريان الخلط المائي وبالتالي تنقص ضغط باطن العين.

معاكسات عناصر الاكتفاء الذاتي

يمكن أن تثبط الأدوية الفوسفوليباز A_2 والسيكلوأكسيجيناز، تعتبر هذه الأدوية علاجات رئيسة في الالتهاب (الشكل 18-1، فصل 36). **Zileuton** هو مثبط انتقائي لأنزيم ليبوأكسيجيناز بعض مثبطات السيكلوأكسيجيناز تمتلك تأثير مثبط خفيف لتركيب الليكوترين. ويتم السعي بشكل فعال لإيجاد مثبطات لمستقبلات البروستاغلاندينات والليكوترينات. **Zafirlukast** و**montelukast** ، هما مثبطان لمستقبل LTD_4، متوفران بالوقت الراهن لمعالجة الربو (الفصل 20).

A . **الستروئيدات القشرية السكرية:** كما أشير في الشكل (18-1)، تثبط الستروئيدات القشرية تشكل حمض الأرشيدونيك الناجم عن الفوسفوليباز الغشائية. يتوسط هذا التأثير مستقبلات ستروئيدية داخل الخلية عندما يتم تفعيلها بواسطة الستروئيد الملائم تزيد من بروتينات نوعية قادرة على تثبيط الفوسفوليباز. تثبط الستروئيدات أيضاً تركيب COX_2، ويعتقد أن هذه التأثيرات هي الآليات الرئيسة التي تعمل بها الستروئيدات القشرية السكرية كمضادة للالتهاب.

B . **NSAIDs:** يثبط الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستروئيدية الأخرى (غير ستروئيدية قشرية سكرية) السيكلوأكسيجيناز وتشكل الترومبوكسان، البروستاغلاندين والبروستاسيكلين.

الشكل (18-1). إن معظم NSAIDs المتوفرة حالياً هي مثبطة غير اصطفاعية لكل من COX-1 وCOX-2. والحقيقة أن غالبية هذه الأدوية تثبط COX-1 بفعالية أكثر من تثبيطها لـ COX-2، والذي يعتقد أنه المسؤول عن تركيب عناصر الاكتفاء الذاتي الالتهابية. تشمل مثبطات COX2 الاصطفائية الـ **celecoxib** و**rofecoxib** (انظر الفصل 36).

إن تثبيط السيكلوأكسيجيناز بواسطة الأسبرين، الذي لا يشبه بقية NSAIDs، هو غير عكوس. ويعتقد أنه في بعض الحالات التحسسية للأسبرين ناجمة عن تحول سبيل حمض الأرشيدونيك إلى سبيل الليكوترويين عندما يتم حصر سبيل البروستاغلاندين المحفز بالسيكلوأكسيجيناز. ينجم عن ذلك ازدياد تركيب الليكوترويين الذي يسبب تقبض قصبي والذي هو مظهر نموذجي للتحسس للأسبرين. ولأسباب غير معروفة، هذا الشكل من التحسس للأسبرين هو شائع الحدوث عند الأفراد المصابين بالبوليبات الأنفية.

ينجم التأثير المضاد للصفيحات عن تثبيط دائم لتركيب الترومبوكسان الضروري للصفيحات، الذي ينقص تركيب بروتين جديد. على العكس من ذلك، فإن تثبيط تركيب البروستاسيكلين في البطانة الوعائية هو تثبيط مؤقت لأن الخلايا قادرة على تركيب أنزيم جديد، ينتج عن تثبيط تركيب البروستاغلاندين أيضاً تأثيرات مضادة للالتهاب هامة. إن تثبيط تركيب البروستاغلاندين المحرض للحمى في الدماغ ينتج عنه التأثير الخافض للحرارة لـ NSAIDs. قد يتسرع أيضاً إغلاق القناة الشريانية عند الرضع السليمين باستخدام مضادات الالتهاب غير الستروئيدية القوية مثل الاندوميتاسين.

C. **معاكسات الليكوترويين:** كما لوحظ أعلاه، لقد أصبحت مثبطات الليبوأكسيجيناز (Zileuton) ومعاكسات المستقبل LTD_4 وLTE_4 متوفرة للاستعمال السريري. في الوقت الراهن، أخذت هذه الأدوية الموافقة بالقبول لاستعمال عند مرضى الربو.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في هذه المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ومعرفة جيدة للمتغايرات الرئيسة حيث يستطاع تمييزها عن بعضها البعض وكذلك تمييزها عن الأدوية الرئيسة، وكذلك هناك عوامل هامة أخرى يجب تمييزها إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيس	المتغايرات الرئيسة	عوامل هامة أخرى
Prostaglandins	PGE_2 (dinoprostone) PGF_{2a}	PGE_1 (misoprostop)	Latanoprost
Prostacyclin	PGI_2 (epoprostonol)		
Thromboxane	TXA_2		
Leukotrienes	LTC_4	LTB_4	LTD_4
مثبطات Leukotrienes	Zafirlukast Zilauton		Montelukast
مثبطات Phospholipase	Prednisone, Hydrocortisone	(انظر الفصل 39)	
مثبطات Cyclooxygenase	Aspirin	(انظر الفصل 36)	Ibuprofen, Celecoxib etc

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات العبارات. أختر حرف واحد كجواب أو متمم للعبارة يكون الأفضل في كل حالة.

1. اتصل مريضك شاكياً من أن الدواء الأخير الذي وصفته له قد سبب له إسهالاً شديداً. أي من الآتي غالباً ما تترافق مع زيادة حركية هضمية والإسهال؟

(A) Corticosteroids
(B) Leukriene LTB_4
(C) Misoprostal
(D) Timolol
(E) Zilauton

2. أي من الأدوية التالية يثبط السيكلوأكسيجيناز بشكل غير عكوس؟
(A) Aspirin
(B) Hydrocortisone
(C) Ibuprofen
(D) Indomethacin
(E) Zileuton

3. تشمل العوامل التي تسبب تقبض وعائي كل ما يلي عدا:
(A) Angiotensin II
(B) Methysergide
(C) $PGF_{2\alpha}$
(D) Prostacyclin
(E) Thromboxane

4. تشتكي مريضة من عسرة طمث شديدة. إن المنبه الرحمي المشتق من الغشاء الدسم في البطانة الرحمية هو:
(A) Angiotensin II
(B) Histamine
(C) Prostacyclin (PGI_2)
(D) Prostaglandin E_2
(E) Serotonin

5. الالتهاب هو تفاعل معقد يشمل على تحرر سيتوكينات، ليكوترويينات، بروستاغلاندينات وببتيدات. تلعب البروستاغلاندين التي دوراً في الحدثيات الالتهابية تنتج عن حمض الأرشيدونيك بتوسط:
(A) Cyclooxygenase 1
(B) Cyclooxygenase 2
(C) Glutathione-s Transferase
(D) Lipoxygenase
(E) Phospholipase A_2

6. الاستطبابات السريرية المميزة لعناصر الاكتفاء الذاتي ومعاكساتها تشمل جميع ما يلي عدا:
(A) الإجهاض
(B) ارتفاع الضغط الشرياني
(C) بقاء القناة الشريانية
(D) عسرة الطمث البدئية
(E) تبادل مواقع الشرايين الكبيرة.

7. امرأة عمرها 60 عاماً مصابة بالزرق تالي لعملية الساد الجراحية. أي من التالي يمكن استعماله لإنقاص ضغط العين؟
(A) الليكوترويين LTD_4 أو مشابهاته
(B) البروستاغلاندين E_2 أو مشابهاته
(C) البروستاغلاندين $F_{2\alpha}$ أو مشابهاته
(D) المادة بطيئة التحرر التأقية (SRS-A)
(E) الترومبوكسان A_2 أو مشابهاته

8. أي من التالي هو مثبط غير عكوس للسيكلوأكسيجيناز الصفيحات؟
(A) Alprostadil
(B) Aspirin
(C) Ibuprofen
(D) LTC_4
(E) Misoprostol
(F) Prednisone
(G) Prostacyclin
(H) Zafirlukast
(I) Zileuton

9. أي من التالي هو مركب بطيء التحرر التأقي (SRS-A)؟
(A) Alprostadil
(B) Aspirin
(C) Ibuprofen
(D) LTC_4
(E) Misoprostol
(F) Prednisone
(G) Prostacyclin

(H) Zafirlukast
(I) Zileuton

10. أي من التالي ينقص فعالية الفوسفاليباز A_2؟
(A) Alprostadil
(B) Aspirin
(C) Ibuprofen
(D) LTC_4
(E) Misoprostol
(F) Prednisone
(G) Prostacyclin
(H) Zafirlukast
(I) Zileuton

11. يشتكي مريض عمره 17 عاماً من ضيق شديد عندما يتناول الأسبرين من أجل الصداع. في بعض حالات التحسس للأسبرين، ازدياد مستويات أي من المواد التالية يعتبر مسؤولاً عن ذلك؟
(A) Alprostadil
(B) Aspirin
(C) Ibuprofen
(D) LTC_4
(E) Misoprostol
(F) Prednisone
(G) Prostacyclin
(H) Zafirlukast
(I) Zileuton

12. أي من الآتي يستعمل لتسريع إغلاق القناة الشريانية عند الوليد؟
(A) Alprostadil
(B) Aspirin
(C) Ibuprofen
(D) LTC_4
(E) Misoprostol
(F) Prednisone
(G) Prostacyclin
(H) Zafirlukast
(I) Zileuton

13. أي من الآتي هو حاصر لمستقبل الليكوترويين؟
(A) Alprostadil
(B) Aspirin
(C) Ibuprofen
(D) LTC_4
(E) Misoprostol
(F) Prednisone
(G) Prostacyclin
(H) Zafirlukast
(I) Zileuton

توجيهات (العبارات 14-15): يتبع السؤالين التصالبيين في هذا القسم بقائمة من الاختيارات ذات الأحرف. اختر حرفاً واحداً فقط عبارة مرقمة بحيث تكون أكثر تلائماً معها. يمكن اختيار الحرف الواحد يمكن أن يكون لأكثر من احتمال واحد أو أن لا يتم اختياره.

(A) Alprostadil
(B) Aspirin
(C) Ibuprofen
(D) LTC_4
(E) Misoprostol
(F) Prednisone
(G) Prostacyclin
(H) Zafirlukast
(I) Zileuton

14. يستعمل في معالجة العنانة؟
15. مثبط لسبيل الليبوأكسيجيناز

الأجوبة

1. لا تسبب حاصرات بيتا (مثل timolol)، الستروئيدات القشرية السكرية، وzileuton إسهالاً وإن LTB_4 هو عامل جذب كيميائي. الجواب **(C)**.
2. إن الهيدروكورتيزون والستروئيدات القشرية الأخرى تثبط الفوسفوليباز. الايبوبروفين والاندوميتاسين يثبطان السيكلوأكسيجيناز بشكل عكوس، بينما يثبط الـ Zileuton الليبوأكسيجيناز. الجواب (A)، أسبرين.
3. إن البروستاسيكلين PGI_2 هو موسع وعائي قوي. الجواب**(D)** .
4. إن السيروتونين، في بعض الأنواع، والهستامين قد يسببان تنبيه رحمي، ولكنهما لا يشتقان من الغشاء الدسم. البروستاسيكلين يرخي عضلة الرحم، الجدول (18-2). الجواب **(D)**.
5. الفوسفوليباز A_2 هو أنزيم مسؤول عن تحول الفوسفوليبيد إلى حمض الأراشيدونيك. بينما السيكوأكسيجناز يحول حمض الأرشيدونيك إلى بروستاغلادينات. COX-2 هو أنزيم يعتقد أنه مسؤول عن التفاعلات الالتهابية في الخلايا. الجواب **(B)**.
6. لا يوجد أي عنصر من عناصر الاكتفاء الذاتي الموسعة للأوعية ذات مدة تأثير طويلة وجاهزية حيوية كافية ليكون مفيداً في ارتفاع الضغط الشرياني. الجواب **(B)**.
7. إن $PGF_{2\alpha}$ ومشابهاته ينقص ضغط داخل العين. الجواب **(C)**.
8. إن NSAIDs عدا الأسبرين هي مثبطات عكوسة للسيكلوأكسيجيناز. الجواب **(C)**.
9. إن الليكوترين C وD هما مركبان هامان لـ SRS-A. الجواب **(D)**.
10. تثبط الستروئيدات القشرية السكرية الفوسفوليباز A_2، وهو الأنزيم المسؤولة عن تحرر حمض الأرشيدونيك من الغشاء الدسم. الجواب **(F)**.
11. يعتقد أن الليكوترينات تنتج بمقادير زائدة عندما يتم حصر سبيل السيكلوأكسيجيناز، عند المرضى المتحسسين على الأسبرين، ربما يؤهب ذلك إلى تشنج القصبات. الجواب **(D)**.
12. أظهر الأيبوبروفين أنه يسرع إغلاق القناة الشريانية. الجواب **(C)**.
13. يعتبر الـ Zafirlukast حاصر لمستقبل LTD_4. الجواب **(H)**.
14. يستعمل الـ Alprostadil حقناً في الجسم الكهفي، أو يمتص من الإحليل في معالجة العنانة. الجواب **(A)**.
15. إن Zileuton مثبط لسبيل الليبوأكسيجيناز. الجواب **(I)**.

19 النتريك أكسيد، المعطيات والمثبطات

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تسمية الأنزيم المسؤول عن تركيب النتريك آكسيد في الأنسجة.
- تدوين التأثيرات الرئيسة المفيدة والسمية للنتريك أكسيد داخلي المنشأ.
- تدوين دوائين يسببان تحرر النتريك أكسيد الداخلي.
- تدوين دوائين يتقوضان في الجسم بشكل عفوي أو بتوسط الأنزيمات فيؤديان لتحرر النتريك آكسيد.

تعلم التعاريف التالية

جدول 19-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
العامل المرخي المشتق من البطانة EDRG	هو مزيج من النتريك أكسيد وموسعات وعائية أخرى تتركب في البطانة الوعائية
معطيات النتريك أكسيد	عبارة عن جزيئة تستطيع تحرير النتريك أكسيد مثل الأرجنين، والنتروبروسايد، والنتروغليسرين
cNOS, iNOS, eNOS	مماثلات طبيعية للأنزيم المركب للنتريك أكسيد (NOS) وهم بشكل متتالي التركيبي، المحرض والبطاني

المفاهيم

يعتبر النتريك أكسيد (NO) منتج طبيعي من استقلاب الأرجنين في العديد من الأنسجة ويعتقد أنه عامل موسع وعائي هام في الأنسجة المجاورة (paracrine) ويلعب أيضاً دوراً في الموت الخلوي وفي النقل العصبي. يتحرر النتريك أكسيد أيضاً من قبل العديد من الجزيئات الدوائية الهامة (انظر أدناه).

A. **النتريك أكسيد الداخلي:** يتم تركيب النتريك أكسيد بتوسط مجموعة أنزيمات تدعى **(NOS) nitric oxide** synthase. تتفعل هذه الأنزيمات الداخل خلوية بدخول الكالسيوم أو بالسيتوكينات. الأرجنين وهو الركيزة الأولية يتحول بتوسط NOS إلى Citrulline ونتريك أكسيد. هناك ثلاثة أشكال من NOS. المماثل I (cNOS, iNOS أو nNOS، شكل تركيبي وجد في الخلايا العصبية والظهارية)، المماثل II (iNOS، أو mNOS، شكل محرض موجود في الخلايا البالعة والخلايا العضلية الملساء)، والمماثل III (eNOS، شكل تركيبي موجود في الخلايا الظهارية). يمكن أن يثبط الـ NOS بمشابهات الأرجنين مثل N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA). في بعض الظروف (مثل نقص التروية) ربما يتشكل النتريك أكسيد من شاردة النتريت الداخلية. لا يختزن النتريك أكسيد داخل الخلايا لأن عبارة عن غاز في درجة حرارة الجسم. وهو ينتشر بسرعة من مكان تركيبه إلى الأنسجة المحيطة. إن الأدوية التي تحرر النتريك أكسيد الداخلي تعمل من خلال تنبيه تركيب NOS. تشمل هذه الأدوية الأستيل كولين، والمقلدات الموسكارينية الأخرى والهستامين.

B. **معطيات النتريك أكسيد خارجي المنشأ:** يتحرر النتريك أكسيد من قبل العديد من الأدوية الهامة والتي تشمل **nitroprusside** (الفصل 11)، **nitrites** (الفصل 12) والـ **nitrites**. يحدث التمدد من النتروبروسيد بشكل عفوي في الدم بوجود الأكسجين، بينما يتحرر من الـ nitrates و nitrites داخل الخلايا بتوسط أنزيمي ويتطلب وجود مركبات الـ Thiol مثل السيستئين Cysteine. قد يحدث التحمل تجاه nitrates و nitrites في حال نضوب مركبات الـ Thiol.

> **مهارة حفظية: المستقبلات غير المعصبة**
> **(الفصل 6)**
>
> دون المستقبلات غير العصبية الموجودة في الأوعية الدموية وأوصف آلية تأثير مرسالها الثانوي. *جواب المهارة الحفظية يظهر في نهاية هذا الفصل.*

C. تأثيرات النتريك أكسيد:

1. العضلات الملساء: يعتبر النتريك أكسيد موسع وعائي قوي في جميع الأوعية الدموية، وهو يرخي العضلات الملساء في غالبية الأنسجة. وآلية هذا التأثير ناجمة عن تفعيل الغوانيليل سيكلاز (GC) وتركيب cGMP. يسهل cGMP بدورة عملية نزع الفوسفور وتعطيل السلاسل الخفيفة من الميوزين (MLc)، مما ينتج عنه ارتخاء الخلايا العضلية الملساء. يلعب النتريك أكسيد دوراً فيزيولوجياً هاماً في وظيفة النسج الناعظة، حيث يكون ارتخاء العضلات الملساء مطلوباً لإحداث جريان الدم ومن ثم اللفوظ (الانتصاب).

2. **الالتصاق الخلوي:** ينقص النتريك أكسيد التصاق الصفيحات وينقص أيضاً التصاق العدلات على البطانة الوعائية. ربما ينجم التأثير الأخير عن نقص التصاق الجزيئات.

3. **الالتهاب:** يسهل النتريك أكسيد حدوث الالتهاب بشكل مباشرة ومن خلال تنبيه تركيب البروستاغلاندين بتوسط السيكلوأكسيجناز II.

D. **التطبيقات السريرية لمعطيات ومثبطات النتريك أكسيد:** هنالك العديد من *مثبطات* تركيب النتريك أكسيد تعتبر محط اهتمام كبير للبحث العلمي، ولكن لا تستخدم في الاستعمالات السريرية بالوقت الراهن. يمكن أن يثبط النتريك أكسيد بالهيم (Heme)، ولكن ذلك يطبق فقط في الأبحاث ما قبل سريرية.

على العكس من ذلك، فإن الأدوية التي تحرر النتريك أكسيد و*معطيات* النتريك أكسيد كانت قيد الاستعمال لفترة طويلة من الزمن قبل اكتشاف النتريك أكسيد ولا تزال هامة جداً في الطب السريري. وقد تم مناقشة التطبيقات القلبية الوعائية لل nitroprusside (فصل 11). وال nitrates وال nitrites (فصل 12). إن معالجة ما قبل الإرجاج النفاسي وفرط التوتر الرئوي ومتلازمة الكرب التنفسي الحاد كل ذلك هو قيد الأبحاث السريرية. والنتائج الباكرة من الدراسات المرضية الرئوية موعدة، وقد أثبت استعمال مستحضر واحد من غاز النتريك أكسيد (INOmax) عند الولدان المصابين بقصور تنفس بنقص الأكسجة.

تقترح الدراسات ما قبل سريرية بأن الأدوية المعطية للنتريك أكسيد أو مستحضرات الحمية الحاوية على الأرجنين ربما تساعد على إبطاء التصلب العصيدي، خاصة في تطعيم الأعضاء. عل العكس من ذلك، فإن *الرفض الحاد* للطعوم ربما يتدخل فيه التنظيم الأعلى لأنزيمات NOS وبالتالي تثبط هذه الأنزيمات وربما يطيل من مدة بقاء هذه الطعوم حية.

أسئلة

توجيهات: تتبع كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم بإجابات أو متممات للعبارات. اختر واحدة فقط من الإجابات ذات الأحرف أو العبارات المتممة حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. يمكن أن يتحرر النتريك أكسيد في الحياة من كل الجزيئات التالية عدا:
   (A) Amyl nitrite
   (B) Arginine
   (C) Histamine
   (D) Isosorbide dinitrate
   (E) Nitroprusside

2. الجزيئة التي تنبه NOS (nitric oxide synthase)، خاصة المماثل eNOS هي:
   (A) Acetylcholive
   (B) Citrulline
   (C) Isoproterenol
   (D) Nitroglycerin
   (E) Nitroprusside

3. المماثل المحرض لل NOS (NOS، مماثل II) يتواجد بشكل رئيس في:
   (A) Cartilage
   (B) Eosinophils
   (C) Mecrophages
   (D) Platelets
   (E) Vascular endothelial cells

4. إن الركيزة الأساسية الداخلية لل NOS هي:
   (A) Acetylcholine
   (B) Angiotensinogen
   (C) Arginine
   (D) Citrulline
   (E) Heme

5. أي من الآتي هو من التأثير المميز للنتريك أكسيد؟
   (A) اضطراب النظم القلبي
   (B) تقبض العصبات
   (C) إمساك
   (D) تثبيط رفض الأعضاء الحاد
   (E) توسع وعائي رئوي

6. أي من الحالات التالية قد أثبت استعماله بإعطاء النتريك أكسيد كغاز:
   (A) الربو
   (B) عسرات الطمث
   (C) قصور التنفس بنقص الأكسجة عند الوليد
   (D) بقاء القناة الشريانية
   (E) الرفض التالي لزرع الكلية

الأجوبة:

1. يحتوي النتروبروسايد والنترات العضوية (أميل نتريت مثلاً) والنتريت (مثل الايزوسوربيد دي نتريت) على مجموعات النتريك أكسيد التي يمكن أن تحرر النتريك أكسيد. إن الأرجنين هو مصدر طبيعي للنتريك أكسيد الداخلي المنشأ. ينبه الهستامين إنتاج النتريك أكسيد اعتباراً من الأرجنين. الجواب (C).
2. إن الأستيل كولين هو الجزيئة الوحيدة في هذه القائمة الذي ينبه إنتاج النتريك أكسيد الداخلي المنشأ بتوسط NOS. الجواب (A).
3. يترافق الشكل المحرض من NOS مع الالتهاب ويتواجد هذا الأنزيم في الخلايا البالغة. الجواب (C).
4. الأرجنين هو ركيزة، والسيترلين (مع النتريك أكسيد) هو منتج NOS. الجواب (C).
5. لا يسبب النتريك أكسيد اضطراب نظم قلبي أو إمساك ولكن يسبب توسع قصبي وربما يسرع رفض الطعوم. توسع الأوعية الرئوية. الجواب (E).
6. لقد أثبت استعمال غاز النتريك أكسيد استنشاقاً فقط عند الوليد المصاب بقصور تنفسي بنقص الأكسجة. الجواب (C).

المهارة الحفظية: المستقبلات غير المعصبة
(انظر الفصل 6)

تمتلك الخلايا البطانية المبطنة للأوعية الدموية مستقبلات موسكارينية غير معصبة. تستخدم هذه المستقبلات M_3 تستخدم البروتين المرتبط بال G_q لتفعيل الفوسفوليباز C، الذي يحرر بدوره IP_3 وDAG من اللبيدات الغشائية، وهناك مستقبلات أخرى غير معصبة (أو ذات تعصيب قليل) في الأوعية الدموية تشمل α_2 وB_2. تستخدم مستقبلات α_2 البروتين G_i لتثبيط الأدنيل سيكلاز منقصة بذلك ال cAMP الذي يسبب بالتالي تقبض الأوعية الدموية. (لذلك فإن تأثير مقلدات α_2 الخافضة للضغط الشرياني ناجم عن تأثيرها على الجملة العصبية المركزية وليس على الأوعية الدموية). على العكس من ذلك، تفعل مستقبلات B_2 الأدنيل سيكلاز عن طريق Gs وتزيد جواب من cAMP فتسبب الارتخاء.

20 الموسعات القصبية والأدوية الأخرى المستعملة في الربو القصبي

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الستراتيجيات العلاجية الدوائية للربو القصبي.
- تدوين الأصناف الدوائية الرئيسة المستعملة في الربو القصبي.
- وصف آليات تأثير هذه المجموعات الدوائية.
- تدوين التأثيرات غير المرغوبة لأدوية الربو الرئيسة.

تحمل التعاريف التالية

الجدول 20-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
فرط التفاعل القصبي	ازدياد التقبض القصبي استجابة للمستضدات والمثيرات، ناجم عن الالتهاب القصبي
المرض الناجم عن توسط IgE	مرض ناجم عن ازدياد أوسوء توجه الاستجابة المناعية بتوسط أضداد IgE. *مثل الربو*
نزع تحبب الخلايا البدنية	لفظ المحببات من الخلايا البدنية مع تحرر وسائط التهابية وتقبض قصبي
الفوسفودياستراز (PDE)	أنزيم يقوض cAMP (الفعال) إلى AMP (غير الفعّال)
إسراع التمنيع	فقدان سريع للاستجابة تجاه المنبهات، مثل الأدوية

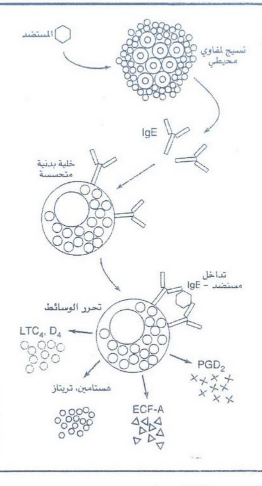
المفاهيم

A. **الفيزيولوجيا المرضية للربو القصبي:** الربو القصبي عبارة عن مرض يمتاز بالتهاب بالطرق الهوائية وحوادث عكوسة من التقبض القصبي. وإن السبب المباشر لتقبض العضلات الملساء القصبية هو تحرر العديد من الوسائط من الخلايا البدنية المحسسة ومن خلايا أخرى مسؤولة عن الاستجابات المناعية (الشكل 20-1). تشمل هذه الوسائط الليكوترويينات LTC_4 وLTD_4. تجذب LTB_4 الخلايا الالتهابية نحو الطرق الهوائية. أخيراً هنالك العديد من السيتوكينات وبعض الأنزيمات تتحرر مسببة التهاباً مزمناً. وهذا الالتهاب بدوره يؤدي لفرط تفاعل قصبي تجاه المواد المستنشقة والتي تضم المستضدات، الهستامين، مقلدات الموسكارين، والمخرشات مثل SO_2 والهواء البارد. هذه التفاعلات تنجم جزئياً عن توسط المنعكسات المبهمية.

B. **مجموعة الأدوية المضادة للربو القصبي:** تشمل الأدوية المفيدة في الربو القصبي موسعات القصبات (مرخيات الليف العضلي الأملس) والأدوية المضادات للالتهاب (الشكل 20-2). معاكسات الليكوترويينات ربما تملك خصائص موسعة للقصبات ومضادة للالتهاب.

تشمل الموسعات القصبية مقلدات خاصة مقلدات B_2 الأصطفائية، ومعاكسات الموسكارين. الميتل اكزانتين وحاصراة مستقبلات اليكوترويينات.

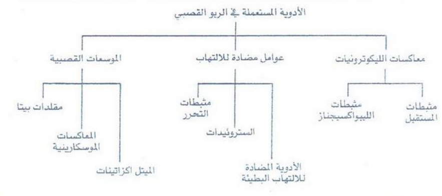
من أهم الأدوية المضادة للالتهاب المستعملة في معالجة الربو القصبي هي الستروئيدات السكرية والأدوية مثل cromolyn وnedocromil حيث تثبط تحرر الوسائط من الخلايا البدنية ومن الخلايا التهابية الأخرى. ربما يمتلك مثبطات الليبوأكسيجيناز zileuton تأثير مضاد للالتهاب في الربو القصبي.



الشكل 20-1: الآلية الإمراضية المناعية للربو القصبي. يسبب التعرض للمستضد تركيب IgE الذي يرتبط مع الخلايا البدنية المحسسة ويحسسها ويرتبط الـ IgE مع خلايا التهابية أخرى. يتم تحدي تحسس هذه الخلايا بالمستضد، فيتحرر العديد من الوسائط التي يمكن اعتبارها من العلامات المبكرة في الاستجابة للتقبض القصبي.

مقلدات مستقبلات . بيتا:

A . **الأنواع الرئيسة وحرائكها الفارماكولوجية:** إن من أهم مقلدات الودي المستعملة في معاكسة التشنج القصبي الربوي هي مقلدات بيتا . 2 (β_2) الاصطفائية، على الرغم من أن isoproterenol والايبي نفرين يستعملان أحياناً (انظر فصل 9). من هذه العوامل الرئيسة **terbutaline**، **albuterol** و**metaproterenol** التي تعتبر أهم العوامل في الـ USA. إن **salmeterol** مقلد بيتا . 2 (β_2) اصطفائي مديد التأثير متوفر للاستعمال في الـ USA. Formoterol هو دواء مشابه للأخير مديد التأثير متوفر خارج الـ USA.



الشكل 20-2: مجموعات دوائية تم مناقشتها في هذا الفصل معاكسات الليكوترونات تظهر في تصنيف منفصل لأنه لم يثبت تعنان تأثيراتها المفيدة ناجم عن توسع القصبات أو عن تأثيراها كمضاد للالتهاب.

تعطى مقلدات بيتا غالباً بشكل استنشاقي بواسطة علب معدنية مضغوطة هوائية وتعطى أحياناً بواسطة المرذات، ينقص الطريق اللاستنشاقي من الجرعات الجهازية (والتأثيرات غير المرغوبة) ويحرر الجرعة المؤثرة موضعياً إلى العضلات الملساء للطرق الهوائية. إن الأدوية القديمة ذات مدة تأثير تعادل ستة ساعات أو أقل، يؤثر الـ Salmeterol لمدة 12 ساعة أو أكثر.

B. **الآلية والتأثيرات:** تنبه هذه العوامل الأدنيل سيكلاز وبالتالي يزيد من cAMP في الخلايا العضلية الملساء (الشكل 20-3). إن ازدياد cAMP يؤدي توسع قصبي فعّال.

C. **الاستعمال السريري:** تستعمل مقلدات الودي بشكل واسع في الربو القصبي. يجب أن تستعمل مقلدات الودي قصيرة مدة التأثير (terbutaiin, metaproterenol, albuteral) فقط في الهجمات الحادة من التقبض القصبي (وليس للوقاية). بينما تستعمل العوامل مديدة التأثير (formoterol, salmeterol) للوقاية وليس في حالات الهجمات الحادة. من أجل جميع المرضى، فإن مقلدات بيتا قصيرة التأثير هي الموسعات القصبية الأكثر تأثيراً ومتوفرة لحالات الربو القصبي الحاد، ولذلك تعتبر هي الخيار المختار.

D. **السمية:** رجفان العضلات الهيكلية الرجفان العضلات الهيكلية من التأثيرات غير المرغوبة لمقلدات B_2. إن اصطفائية B_2 هي نسبية، حيث أن الجرعات السريرية العالية من هذه العوامل تسبب تأثيرات منبهة لـ B_1 الهامة حتى في حالة إعطائها استنشاقاً، ويعتبر التأثير القلبي (تسرع قلب) شائع الحدوث، إن التأثيرات غير المرغوبة الأخرى نادرة الحدوث، فعندما تعطى هذه العوامل بشكل زائد فقد تسبب اضطراب نظم قلبي. إن نقص الاستجابة (تحمل، تسرع المناعة) من التأثير غير المرغوبة للاستعمال المفرط لمقلدات الودي قصيرة مدة التأثير.

مهارة حفظية مقلدات الودي في الربو القصبي
(انظر الفصل 9)

تعتبر مقلدات الودي الموسعة للقصبات الدواء المختار في الربو القصبي الحاد. قارن الخصائص المباشرة وغير المباشرة التأثير لمقلدات الودي، منسوبة إلى أهدافها العلاجية في الربو القصبي. أي من نوع مفضل ولماذا؟ جواب *المهارة الحفظية يبدو في نهاية الفصل*.

الشكل 30-3: الآليات المحتملة لتأثير مقلدات بيتا. معاكسات الموسكارين، التيوفيللين معاكسات الليكوترووين في تعديل المقوية القصبية في الربو. AC: أدنيل سيكلاز. PDE: فوسفوريا ستراز.

الميتيل أكزانتينات

A. **الأنواع الرئيسة وحرائكها الفارماكولوجية:** تعتبر الميتيل اكزانتينات مشتقة من البورين. تواجد ثلاثة أنواع من الميتيل اكزانتين في النباتات وهي تعطي التأثيرات المنبهة لثلاثة أنواع من المشروبات: **الكافئين** (في القهوة)، **التيوفيللين** (الشاي) **والتيوبرومين** (في الكوكا). **Theophylline** هو العنصر الوحيد في هذه المجموعة المهم في معالجة الربو القصبي. هذا الدواء والعديد من مشابهاته فعالة عن طريق الفم ومتوفر في العديد من الأملاح والأسس. يتوفر التيوفيلين بأشكال سريعة التحرر وبطيئة التحرر. وهو يطرح بتوسط الاستقلاب الأنزيمي للسيتوكروم P540 في الكبد. تختلف تصفيته مع العمر (فهو ذو تصفية عالية عند الشباب المراهقين)، المدخنين (تصفية عالية عند المدخنين) وكذلك تختلف تصفيته في حال تزامن إعطاءه مع أدوية أخرى تثبط أو تحرض الأنزيمات الكبدية.

B. **آلية التأثير:** تثبط الميتيل اكزانتين الفوسفودياستراز (PDE)، وهو الأنزيم المسؤول عن تقويض Camp. يتطلب هذا التأثير المضاد للفوسفودياستراز تراكيز عالية من الدواء. كذلك يحصر الميتيل اكزانتين مستقبلات الأدينوزين في الجملة العصبية المركزية (CNS) وفي أماكن أخرى، ولكن العلاقة ما بين تأثير الموسع للقصبات وهذا التأثير لم يوضح بعد. وربما تأثيرها الموسع يعود لآلية ثالثة لم تعرف بعد.

C. **التأثيرات:** يعتبر تأثيرها كموسع للقصبات من أهم التأثيرات العلاجية في الربو القصبي. وقد ازدادت قوة تقلص الحجاب الحاجز عند بعض المرضى. من التأثيرات الأخرى تشمل تنبيه الجملة العصبية المركزية، تنبه قلبي، توسع وعائي، ازدياد خفيف في الضغط الشرياني (ربما ينجم ذلك عن تحرر النورايبي نفرين من الأعصاب الادرنرجية). وزيادة حركية الأنبوب الهضمي.

D. **الاستعمال السريري:** إن الاستعمال السريري للميتيل اكزانتين هو الربو القصبي. يعتبر theophylline من أهم مركبات الميتل اكزانتين في الاستعمال السريري. وهناك مشتق آخر من الميتيل أكزانتين **pentoxyfylline** يروج له لتخفيف العرج المتقطع وهذا التأثير يقال أنه ناجم عن إنقاصه للزوجة الدم. بالطبع فإن الاستعمال غير الطبي للميتل أكزانتين الموجود في القهوة والشاي والكوكا هو أكثر بكثير في كميته الكلية المستهلكة، من استعمالاته الطبية كدواء.

E. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث اضطراب هضمي، رجفان، أرق، قد تسبب الجرعة الزائدة منه غثيان وإقياء، شديدين، هبوط ضغط اضطراب نظم قلبي، واختلاجات. إن الجرعات الكبيرة جداً (مثلاً محاولات الانتحار) غالباً مميتة بسبب اضطراب النظم القلبي والاختلاجات، فإن إعطاء حاصرات بيتا هي الترياق النوعي المفيد لمعالجة السمية القلبية الوعائية التيوفيللين.

معاكسات الموسكارين

A. **الأنواع الرئيسة والحرائك الفارماكولوجية:** استعمل الأتروبين وقلويدات البيلادونا الأخرى لعدة سنوات في معالجة الربو القصبي وكانت النتائج محدودة، ipratropium: هو مضاد موسكاريني رباعي تم تصميمه بشكل ارذاذي بنجاح أفضل. يتحرر هذا الدواء إلى الطرق الهوائية بواسطة مرذات مضغوطة. وعندما يتم امتصاصه فإنه يستقلب بسرعة وهو ذو تأثيرات جهازية قليلة.

B. **آلية التأثير:** عندما يعطى بشكل ارذاذي فإنه يحصر المستقبلات الموسكارينية بشكل تنافسي في الطرق الهوائية ويقي بشكل فعال من التقبض القصبي الناجم من الفراغ مبهمي إن إعطاءه الجهازي (غير مثبت للاستعمال) لا يمكن تمييزه عن باقي حاصرات الموسكارين قصيرة التأثير.

C. **التأثيرات:** يعاكس الـ ipratropium التقبض القصبي عند بعض مرضى الربو القصبي (خصوصاً الأطفال) والعديد من المرضى المصابين بالمرض الرئوي الانسدادي المزمن (COPD). ولا يؤثر على النوع الالتهابي من الربو القصبي.

D. **الاستعمال السريري:** الربو. تفيد حاصرات الموسكارين عند ثلث إلى ثلثي المرضى الربويين، بينما مقلدات B_2 مفيدة عند جميع المرضى. ولكن المرض الرئوي الانسدادي (الذي غالباً ما يترافق مع حدوث تقبض قصبي حاد) تعتبر فيه مضادات الموسكارين أكثر فائدة وأقل سمية من مقلدات بيتا.

E. **السمية:** بسبب أن ipratropium يدخل مباشرة للطرق الهوائية وأن قليلاً منه الذي يمتص، فإن تأثيراته الجهازية تكون قليلة، عند إعطاءه بجرعات كبيرة قد تحدث تأثيرات سمية قليلة شبيهة بالأتروبين (فصل 8). على العكس من مقلدات B_2، فإن الـ ipratropium لا تسبب رجفان أو اضطراب نظم قلبي.

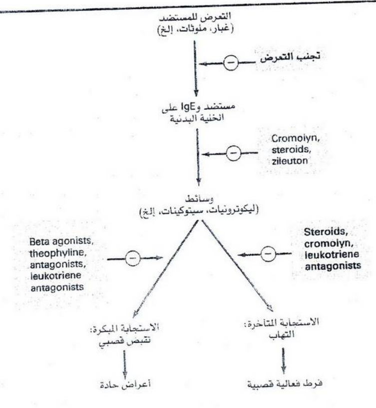
Cromolyn & Nedocromil

A. **الأنواع الرئيسة والحرائك الفارماكولوجية:** إن cromolyn (صوديوم كرومو غليكات) والـ nedocromil عبارة عن مواد كيميائية، غير منحلة حتى ولو أعطيت بجرعات كبيرة فموياً أو أرذاذاً لذلك فإن مستويات الجهازية الدموية قليلة. وهي تعطى ارذاذ في الربو القصبي. إن cromloyn هو المركب الأقدم وهو الدواء الرئيس في هذه المجموعة.

B. **آلية التأثير:** آلية هذه الأدوية غير مفهومة بشكل جيد ولكن يبدو أنها تنقص من تحرر الوسائط (مثل اليكوتروبيات والهستامين) من الخلايا البدنية. لا تمتلك هذه الأدوية تأثيراً موسعاً للقصبات ولكنها تمكن أن تقي من التقبض القصبي الناجم عن توسط المستضدات عن المرضى المتحسسين. يستطيع كلاً من cromolyn وnedocomil الوقاية من الاستجابات التحسسية المبكرة والمتأخرة الشكل (20-4).

C. **التأثيرات:** لا تمتص من الطرق الهوائية وإن cromolyn وnedocramil يتملكان تأثيرات موضعية. عند إعطاءها فموياً فإن cromolyn يبدي بعض الفعالية في الوقاية من التحسس الغذائي. تأثيرات مشابهة قد ذكرت حول التطبيق الموضعي على ملتحمة العين والطريق الأنفي البلعومي.

D. **الاستعمال السريري:** الربو القصبي (خاصة عند الأطفال) هو الاستطباب الأشيع والأهم لـ cromloyn وnedocromil. المستحضرات الأنفية، والقطرات العينية متوفرة أيضاً للاستعمال في حمى العلف، والمستحضرات عن طريق الفم تستعمل في حال التحسس الغذائي.



الشكل 20-4: ملخص الطرق الاستراتيجية في معالجة الربو القصبي.

E . **السمية:** قد تسبب هذه الأدوية سعال وتخريش الطرق الهوائية عند إعطاؤها ارذاذاً. من النادر أن تحدث تحسس دوائي مبكر.

الستروئيدات القشرية السكرية

A . **الأنواع الرئيسة والحرائك الفارماكولوجية:** تفيد جميع الستروئيدات القشرية السكرية بشكل فعال في الربو القصبي الشديد (انظر الفصل 39). ولكن بسبب سميتها فإن إعطاءها جهازياً (فموياً أو وريدياً) يستعمل فقط إذا لم تنجح الوسائل العلاجية الأخرى. على العكس من ذلك فإن الإعطاء الإرذاذي للستروئيدات القشرية السكرية الفعالة سطحياً (surface-active) مثل **beclomethasone**، **budesonide**، **Dexamethasone**، **feunisolide**، **fluticasone**، **monetasone**) هو نوع آمن نسبياً، يعتبر انشاق الستروئيدات القشرية السكرية شائع كخط علاجي أول عند الأفراد المصابين بالربو المتوسط إلى الشديد.

B . **آلية التأثير:** تنقص الستروئيدات القشرية السكرية من تركيب حمض الأرشيدونيك من خلال تثبيط الفوسفوليباز A_2 وتثبط الـ COX-2 وهو الشكل المحرض من السيكلوأكسيجيناز (أنظر الفصل 18−I). وقد أقترح أيضاً بأن الستروئيدات القشرية السكرية تزيد الاستجابة تجاه مستقبلات بيتا الأرونرجية في الطرق الهوائية.

C . **الاستعمال السريري:** يعتبر استعمال الستروئيدات القشرية السكرية استشاقاً (حتى عند الأطفال) مناسباً في أغلب الحالات من الربو القصبي المعتدل الشدة الذي لم يعط استجابة كاملة على مقلدات بيتا الأرذاذية، ويعتقد أن الاستعمال المبكر للستروئيدات ربما يقي من التغيرات الالتهابية الشديدة المتقدمة. في حالات الربو المديد. وهذا أدى إلى تحول المعتقدات الباكرة التي تقول باستخدام الستروئيدات فقط في الربو المعند الشديد. في مثل هذه الحالات من الربو الشديد، يدخل المرضى إلى المشفى وتستقر حالتهم بإعطاء البردنيزون جهازياً ثم يحولون إلى الاستنشاق أو اليوم البديل من المعالجة الفموية قبل الخروج من المشفى (انظر الفصل 39 للاستعمالات الأخرى). في الحالة الربوية، تعتبر الستروئيدات حقناً منقذه للحياة وهي تعمل ظاهرياً بشكل سريع أكثر من حالات الربو العادي. آلية تأثيرها في هذه الحالة غير مفهومة تماماً.

E . **السمية:** قد يسبب الارذاذ الموضعي أحياناً تثبيط كظري خفيف جداً، ولكن ذلك قليل الأهمية. والأكثر شيوعاً هو التغيرات التي تطرأ على الفلورا الفموية البلعومية والتي ينجم عنها داء المبيضات. في حال الحاجة للمعالجة عن طريق الفم، فإنه يمكن الإقلال من التثبيط الكظهري بإتباع المعالجة باليوم البديل مثال: بإعطاء الدواء بجرعة أعلى قليلاً كل بضعة أيام أفضل من إعطاء جرعات قليلة كل يوم. وصفت التأثيرات السمية الجهازية الرئيسة للستروئيدات القشرية السكرية في الفصل 39 والتي من المحتمل أن تحدث في حال المعالجة الجهازية لأكثر من أسبوعين، كما في حالة الربو القصبي المعند والحاد. وإن الاستعمال الروتيني للستروئيدات الاستنشاقية يسبب تأخر نمو قليل عند الأطفال، ولكن هؤلاء الأطفال يصل بشكل فعلي يصلون لطول القامة الكهلي المتوقع لهم.

معاكسات الليكوترويينات

إن معرفة أهمية الليكوترويينات في الفيزيولوجية المرضية للربو القصبي أدت إلى إدخال أدوية تتدخل في تركيب وتأثير هذه المشتقات من حمض الاراشيدونيك (انظر أيضاً الفصل 18). على الرغم من أن قيمة هذه الأدوية قد أثبت ولكنها لا تزال غير مؤثرة في الربو الشديد كما هو حال تأثير الستروئيدات القشرية السكرية.

A . **Zileuton:** هو دواء فعّال عن طريق الفم، يثبط اصطفائياً 5 ـ ليبوأكسيجيناز وهو الأنزيم المسؤول عن تحول حمض الأراشيدونيك إلى الليكوترونيات. والدواء فعّال في الوقاية من تشنج القصبات الجهدي المنشأ والمثار بالمستضدات. وفعّال أيضاً ضد التحسس للأسبرين. وإن التحسس للأسبرين ينجم عن تقبض قصبي تالي لتناول الأسبرين عند الأشخاص الذين تحول لديهم إنتاج عناصر الاكتفاء الذاتي كلياً نحو الليكوترونيات عند حصر سبيل السيكلوأكسيجيناز (فصل 18). تشمل سمية Zileuton أحياناً ارتفاع في الخمائر الكبدية.

B. حاصرات مستقبلات الليكوترويينات: Zafirlukast و montelukast هي معاكسات لمستقبل الليكوترويين LTD، وتحصر أيضاً مستقبل LTE. بشكل مشابه لـ Zileuton فإن هذه الأدوية فعالة عند إعطائها عن طريق الفم وقد أظهرت بأنها تفيد في الوقاية من هجمات التشنج القصبي المثار بالجهد، بالمستضد، والأسبرين، ولا يوصى بها في حالات الربو النوبي الحاد. سميتها قليلة عموماً، ولكن بعض التقارير تحدثت عن متلازمة churg-strauss، وظهور التهاب وعائي ورمي حبيبي تحسسي.

قائمة الأدوية

إن الأدوية التالية هي عناصر هامة قد تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة وتمييز المتغايرات الرئيسة عن بعضها البعض وعن الأدوية الرئيسة، وبعض العوامل الهامة الأخرى يجب تمييزها إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيس	المتغايرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
مقلدات بيتا	Terbutaline	Salmeterol	Metaproterenol albuterol formoteral
المثيل اكزانتينات	Theophylline	Aminophylline (هو ملح الثيوفيللين)	Caffeine
معاكسات الموسكارين	Ipratropium		
مثبطات التحرر	Cromolyn		Nedocromil
الستروئيدات القشرية السكرية	Beclomethasone	Prednisone	Prednisolone
معاكسات الليكوترونيات	Zileuton Zafirlukast		Montelukast

الأسئلة

التوجيهات: تتبع كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحداً فقط من الأجوبة ذات الأحرف أو العبارات المتممة حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. إن التيوفيللين والنترو غليسرين والايزوبريتول والهستامين تمتلك تأثير واحد شائع هو:
   (A) تنبيه مباشر لقوة التقلص القلبي
   (B) تسرع قلب
   (C) تزيد الإفراز الحمض المعدي
   (D) هبوط ضغط انصابي
   (E) صداع نابض

2. امرأة عمرها 23 عاماً تستعمل Terbutaline استنشاقاً من أجل الربو النوبي الحاد المتكرر واشتكت من أعراض يمكن أن يسببها الـ Trebutaline. أي من الآتي هو من تأثيرات الـ Trebutaline؟
   (A) تأثير مدر
   (B) تأثير إيجابي في قوة تقلص العضلة القلبية
   (C) رجفان عضلي هيكلي
   (D) ارتخاء العضلات الملساء
   (E) تسرع قلبي

3. طفل عمره عشرة سنوات ولديه ربو شديد دخل للمشفى خمس مرات ما بين عمر 7-9 سنوات، يتناول أدوية خارج المشفى وقد نقصت تواتر الهجمات الشديدة بشكل كبير أي من الآتي من المحتمل أن تسبب تأثيرات غير مرغوبة عند استعمالها اليومي لفترات طويلة في الربو الشديد؟
   (A) Albuterol ارذاذاً
   (B) Beclomethasone ارذاذاً
   (C) Cromolyn انشاقاً
   (D) prednisone فموياً
   (E) Theophylline فموياً وبالشكل المديد التاثير

4. يمتلك الـ Cromolyn التأثير الرئيس التالي:

(A) يحصر أقنية الكالسيوم في الخلايا اللمفاوية
(B) يحصر تحرر الوسيط من الخلايا البدنية
(C) يحصر الفوسفودياستراز في الخلايا البدنية والخلايا الأسسة
(D) يرخي الليف العضلي الأملس القصبي
(E) ينبه تحرر الكورتيزول من الكظر

العبارات 5-6: مريضة عمرها 16 سنة في غرفة الإسعاف أعطيت الأكسجين أنفياً. نظم القلبي 135/دقيقة، نظم التنفس 40/دقيقة. وحجم الزفير الأقصى (PEF) أقل من 50٪ من القيم المتوقعة. وزيز وخراخر مسموعة دون استعمال السماعة.

5. الأدوية التي يمكن أن توسع القصبات خلال هجمة الربو الحاد تشمل كل ما يلي عدا:

(A) Epinephrine
(B) Terbutaline
(C) Nedocromil
(D) Theophulline
(E) Ipratropium

6. بعد معالجة الهجمة الحادة بشكل ناجح، حولت المريضة للعيادة الخارجية للمتابعة العلاجية لحالة الربو. الاستراتيجيات الناجحة المستعملة حالياً في معالجة الربو تشمل كل ما يلي عدا:

(A) تفادي التعرض للمستضد
(B) حصر المستقبلات الهيستامينية
(C) حصر مستقبلات الليكوترويينات
(D) تثبيط الفوسفوليباز A_2
(E) تثبيط تحرر الوسائط من الخلايا البدنية والكريات البيض

7. السيد غرين عمره 60 عاماً وهو مدخن مصاب بالمرض الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) ومرض قلبي مرافق مع تواتر نوب من تشنج القصبات. أي من الآتي هو موسع قصبي مفيد في COPD وأقل احداثاً لاضطراب النظم القلبي؟

(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium
(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol
(I) Zafirlukast
(J) Zileuton

8. أي من الآتي هو موسع قصبي فعّال غير اصطفائي ولكنه غير فعّال عند إعطاءه فموياً؟

(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium
(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol
(I) Zafirlukast
(J) Zileuton

9. أي من الآتي هو عامل وقائي يعمل على تثبيت الخلايا البدنية؟

(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium
(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol

Zafirlukast (I)
Zileuton (J)

10. أي من الآتي هو موسع قصبي مباشر والذي غالباً ما يستعمل في الربو عن طريق الفم؟
(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium
(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol
(I) Zafirlukast
(J) Zileuton

11. أي من الآتي هو منقذ للحياة في شكله الذي يعطى حقناً في الحالة الربوية الشديدة ويؤثر، جزئياً على الأقل، بتثبيط الفوسفوليباز A_2؟
(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium
(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol
(I) Zafirlukast
(J) Zileuton

12. أي من الآتي يمتلك تأثيرات سمية ناجم عن زيادة الجرعة والتي تشمل الأرق، واضطراب نظم قلبي، واختلاجات؟
(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium
(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol
(I) Zafirlukast
(J) Zileuton

13. أي من الآتي هو مقلد اصطفائي لـ B_2 مديد التأثير حيث يستعمل في الوقاية من الربو؟
(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium
(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol
(I) Zafirlukast
(J) Zileuton

توجيهات (العبارات 14-15): سؤالان متصالبان في هذا القسم يتألفان من اختيارات ذات أحرف متبعة بعبارتين مرقمتين. لكل عبارة مرقمة اختر واحد فقط من الاختيارات ذات الأحرف بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. كل حرف يمكن اختياره لمرة أو اثنين أو أكثر أو يمكن عدم اختياره.
(A) Aminophylline
(B) Cromolyn
(C) Epinephrine
(D) Ipratropium

(E) Metaproterenol
(F) Metoprolol
(G) Prednisone, Prednisolone
(H) Salmeterol
(I) Zafirlukast
(J) Zileuton

14. دواء يثبط مباشرة 5 - ليبوأكسيجيناز وينقص تركيب الليكوترويين.

15. مثبط لمستقبلات LTD4

توجيهات (العبارات 16-18): تتبع هذه القصة التاريخية المرضية بأسئلة مناقشة أكتب إجاباتك باختصار (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر هذا الفصل.

امرأة من نساء الأعمال لديها قصة هجمات ربو قصبي خفيفة وأعراض تشنج قصبي بدأت عند وجودها في المطعم. إن تكرار المعالجة الذاتية بالمرذ لم يحسن الحالة وتطورت الأعراض حتى أصبحت مزرقة. أعطيت اسعافياً عند وصولها للإسعاف دواء تحت الجلد مع أكسجين عن طريق الأنف خلال نقلها. قبلت في غرفة الإسعاف في المشفى في حالة كرب تنفسي شديد. كان نبضها 100/دقيقة، نظم التنفس 32/دقيقة، ضغط الدم 90/140 ملم زئبق. وكان لديها وزيز حاد.

بعد تقييمها، أعطيت جرعة أخرى من الدواء تحت الجلد الذي قد أعطيَ مسبقاً لها عند إسعافها. تناقصت الأعراض بعد 15 دقيقة بشكل ملحوظ، ولكنها لم تزل لديها بعض الوزيز القصبي. استعمل موسع قصبي انشاقي أدى إلى زوال الوزيز، وتمكن إيقاف الأكسجين. تم إخراجها من المشفى بعد 3 ساعات.

16. ما هي الأدوية المحتملة التي طبقت لمعالجة التقبض القصبي عند هذه الهجمة الربوية عند المرأة.

17. ما هي الأدوية الشائعة الاستعمال لمعالجة مرضى العيادات الخارجية المصابين بالربو الخفيف والمتوسط الشدة. وما هي آليات التأثير؟

18. ما هو الدواء الذي أعطي تحت الجلد من قبل فريق الإسعاف وفيما بعد في غرفة الإسعاف؟ أي العوامل مناسبة لإعطائها بالمرذات؟

الإجابات

1. لا يسبب التيوفيلين صداعاً، ولا يزيد النتروغليسرين من الإفراز المعدي الحمضي، ايزوبرتينول لا يسبب بذلك أيضاً. قد يسبب الهيستامين التأثيرات المدونة. الجواب (B).

2. إن التيربوتالين هو مقلد اصطفائي لمستقبلات B_2، ولكن جرعاته المتوسط إلى العالية قد تحرض مستقبلات B_1 القلبية إضافة لتأثيرها على B_2 في العضلات الملساء والعضلات الهيكلية. الجواب (A).

3. يجب استعمال الستروئيدات القشرية فموياً، يفضل طريقة اليوم البديل لأنه أقل تأثيراً على النمو الطبيعي عند الأطفال. الجواب (D).

4. الجواب هو (B)، تثبط تحرر الوسائط البدينة. آلية هذا التأثير غير معروفة.

5. إن كلاً من nedocromil وcromolyn غير قادرين على معاكسة التشنج القصبي، وأفعالهما وقائية. الجواب (C).

6. لا يبدو أن الهستامين يلعب دوراً هاماً في الربو القصبي، ومضادات الهستامين حتى بجرعات عالية تكون قليلة أو عديمة الفائدة. الجواب (B).

7. ipratropium هو موسع قصبي غالباً ما يفيد في COPD دون أن يسبب اضطراب نظم قلبي. الجواب (D).

8. Epinephrine لا يزال من العوامل الفعّالة والقوية التأثير المتوفرة لمعالجة الربو، ولكنه غير اصطفائي ويفضل عليه مقلدات B_2 الاصطفائية. الجواب (C).

9. cromolyn مفيد في الوقاية. يثبت الدواء الخلايا البدنية، فيقي مثلاً من تحرر الوسائط. الجواب (B).

10. Aminophylline، هو ملح الثيوفيللين، وهو موسع قصبي فعّال عن طريق الفم. الجواب (A).

11. يعتبر إعطاء الستروئيدات القشرية عن طريق الحقن البردنيزولون منقذة للحياة في الحالة الربوية. وربما تعمل على إنقاص إنتاج الليكوترويينات (انظر الفصل 18). الجواب (G).

12. Aminophyllin هو ملح الثيوفيللين، يشبه أساس اليثوفيللين، قد تسبب زيادة جرعته إلى قسم شديد مميت بشدة. الجواب (A).

13. Slameterol هو مقلد ودي مديد التأثير اصطفائي لـ β_2 مرخص للاستعمال في الربو. الجواب (H).

14. Zileuton هو مثبط لمستقبلات لـ 5 - ليبوأكسيجناز. الجواب (J).

15. Zafirlukast هو مثبط لمستقبلات LTD_4. الجواب (I).

16. الوسائط المحتملة الأكثر أهمية في إحداث تقبض القصبات الربو هي الليكوترويينات LTC_4 وLTD_4. ومن المحتمل أن تلعب الليكوترويينات الأخرى مثل LTB_4 والبروستاغلاندينات والببتيدات وبعض الأنزيمات والهيستامين دوراً في ذلك.

17. الموسعات القصبية الشائعة الاستعمال هي مقلدات المستقبلات بيتا. عند بعض المرضى، الأدوية الحاصرة للموسكارين (مثل ipratrofium) تمتلك تأثير موسعاً للقصبات. يثبط كلاً من cromolyn وnedocromil نزع تحبب الخلايا البدنية وتفيد بذلك في الوقاية عند بعض المرضى وهي غير مفيدة في الهجمات الحادة للربو. يحتفظ بالستروئيدات القشرية الجهازية للمرضى المصابين بالربو الشديد والذي لا يستجيبوا مع العوامل الأخرى. الستروئيدات الاستنشاقية (مثل beclomethasone) تعتبر العلاج الوقائي القياسي عند كل مرضى الربو المتوسط والشديد.

18. إن العلاج المعطى من قبل أطباء الإسعاف وفي غرفة الإسعاف هو الإبيي نفرين. هذا العامل ذو فائدة عظيمة وسريع مدة التأثير. ولكنه ليس مؤثراً أكثر من مقلدات β_2. الاستنشاقية (,terbutaline albuterol ,metaproterenol). تشمل الأدوية المستعملة في المرذات مقلدات β_2، إيبي نفرين ونادراً الايزوبروتونول. يلاحظ أن الدواء الذي يعطى ارذاذاً أقل فعالية من الدواء الذي يعطى بشكل حالات هوائية مضغوطة لأن الأخير يحتوي على جزيئات صغيرة من السائل الحاوي على الدواء وتصل إلى أبعد نقطة في الطرق الهوائية.

المعالجة الروتينية للربو الشديد المتفاقم تشمل الأكسجين وإعطاء متواتر لموسعات القصبات الاصطفائية لـ β_2 والإعطاء المتواتر للستروئيدات القشرية جهازياً، إن معالجة الحالة أكثر تعقيداً، ويتطلب التنبيب ودعم تنفسي وتركين وإعطاء الستروئيدات القشرية حقناً وموسعات قصبية.

جواب المهارة الحفظية: مقلدات الودي في الربو القصبي
(انظر الفصل 9)

إن التأثير المباشر لمقلدات الودي يكون عادة سريع بدء التأثير وقصر مدة التأثير (مثال: ,albuteral epinephrine، ما عدا salmeteral). غالبية مقلدات الودي مباشرة التأثير هي ذات جاهزية ضئيلة. إن مقلدات الودي غير مباشرة عادة هي أطول تأثير وذات جاهزية حيوية أطول (مثال ephedrine). من السلبيات الهامة لمقلدات الودي غير مباشرة في هذه المجموعة هو تأثيراتها على الجملة العصبية المركزية، فعاليتها يدخل لـ CNS ويسبب تنبيه غير مرغوب. حتى في حالة الربو الهامة، فهناك نقص في المستقبلات الاصطفائية التي تؤثر عليها مقلدات الودي غير المباشرة. وذلك بسبب تحررها للايبي نفرين والنورايبي نفيرين من مخازنهما، مسببة ذلك لظهور جميع تأثيرات الكاتيكولامينات الناجمة عن توسط المستقبلات α وβ_1 الادرنرجية والتي تكون غير مرغوبة في الربو القصبي. على العكس من ذلك العوامل مباشرة التأثير يمكن أن تكيف مع فعالية β_2 الاصطفائية. وكذلك فإن التطبيق الموضعي بإعطاء الحالات الهوائية يكون ملائماً وينقص بشكل كبير من السمية الجهازية المترافقة مع طرق الإعطاء الفموية أو الجهازية الأخرى.

الجزء V : الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية

21 مدخل إلى علم أدوية الجملة العصبية المركزية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد الأنواع الرئيسة للأقنية الشاردية المعتمدة على الفولتاج والمرتبطة بالمستقبل في الأغشية الخلوية للنورونات العصبية.
- تدوين معايير القبول لمادة كيميائية كناقل عصبي.
- وصف الآليات التي تقوم بها الأدوية بتعديل النقل عبر المشابك.
- تدوين النواقل العصبية المركزية المنبهة الرئيسة.
- تدوين النواقل العصبية المركزية المثبطة الرئيسة.
- تحديد أنواع المستقبلات الرئيسة لنواقل الجملة العصبية المركزية.

تعلم التعاريف التالية

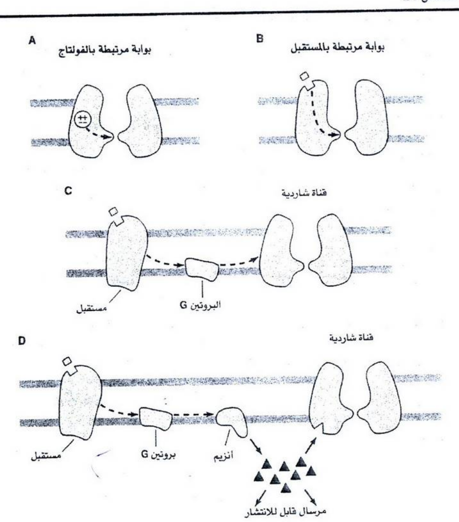
الجدول 21-1: التعاريف.

المصلطح	التعريف
الأقنية الشاردية المعتمدة على الفولتاج	أقنية شاردية متوضعة عبر الغشاء الخلوي، تنظم من خلال التغيرات التي تطرأ على كمون الفعل
الأقنية الشاردية المرتبطة بالمستقبل	أقنية شاردية متوضعة عبر الغشاء الخلوي، تنظم من خلال التداخل بين النواقل العصبية ومستقبلاتها وتسمى مستقبلات ذات التأثير العضلي
المستقبلات المرتطبة بالبروتين . G	مستقبلات مرتبطة بالبروتين . G تستجيب للنواقل العصبية إما بتأثير مباشر للبروتين . G على الأقنية الشاردية أو بالتفعيل الأنزيمي للبروتين . G مما يؤدي لتشكل مراسيل ثانوية قابلة للانتشار
EPSP	كمون التنبيه ما بعد المشبك، تبدل كمون نزع الاستقطاب
IPSP	كمون التثبيط ما بعد المشبك، تبدل كمون فرط الاستقطاب
المقلدات المشبكية	قدرة الدواء الموصوف على تقليد أفعال الناقل المشبكي الطبيعي، معيار تحديد الناقل العصبي المحتمل
الجمل التسلسلية	سبل عصبية تشمل الإدراك الحسي والسيطرة الحركية، تعتمد أعصاباً دائرية موضعية، الغلوتامات هو الناقل المنبه الشائع، الغابا والغليسين نواقل مثبطة
جمل الانتشار	سبل عصبية تشمل الوظائف الشاملة (النوم، اليقظة، الانتباه، الشهية، الوجدان إلخ). الخلية العصبية ذات توضع مكاني وهو تعطي انتشاراً لمحورها العصبي، النورايبي نفرين والسيروتونين هما الناقلين الشائعين . لها تأثير منبه أو مثبط اعتماداً على نوع المستقبل

المفاهيم

A. **مواقع تأثير أدوية الجملة العصبية الذاتية:** تؤثر معظم الأدوية على الجملة العصبية المركزية (CNS) من خلال إحداثها تبدلات في الحركة الشاردية عبر الأقنية الغشائية للخلايا العصبية.

1. **انواع الأقنية الشاردية:** هناك نوعين رئيسين من الأقنية الشاردية الغشائية العصبية المرتبطة بالفولتاج والمرتبطة بالمستقبل (الشكل 21-1). تستجيب الأقنية المرتبطة بالفولتاج للتبدلات في كمون الغشاء وهي



الشكل 21-1: أنواع الأقنية الشاردية ومستقبلات النواقل العصبية في A CNS. يظهر الأقنية الشاردية المعتمدة على الفولتاج، B يظهر الأقنية الشاردية المعتمدة على المستقبل C المستقبل المرتبط بالبروتين G الذي يمكن أن يتداخل مع الأقنية الشاردية. **D** يظهر المستقبل المرتبط بالبروتين Gالذي يفعل الأنزيم. وبالتالي يؤدي لتشكل مرسال ثانوي يستطيع أن يتداخل مع الأقنية الشاردية.

متركزة في محاور الخلايا العصبية وتشمل أقنية الصوديوم المسؤولة عن توليد كمون الفعل. أجسام الخلية العصبية وتشعباتها تمتلك أيضاً أقنية شاردة معتمدة على الفولتاج لكل من البوتاسيوم والكالسيوم. الأقنية الشاردية المعتمدة على المستقبل (وتدعى أيضاً المستقبلات ذات التأثير العضلي) تستجيب للنواقل العصبية الكيميائية حيث ترتبط بما تحت الوحدات للمستقبل في بنيتها الجزيئيةالكبيرة. ترتبط النواقل العصبية أيضاً بمستقبلات البروتين ـ G (Metabotropic receptors) حيث تستطيع أن تعدل من الأقنية الشاردية المعتمدة على الفولتاج. تتواجد الأقنية الشاردية المرتبطة بالنواقل العصبية في أجسام الخلايا على طرفي المشبك ما قبل وما بعد المشبك.

2. **أنواع المستقبلات القناتية:** في حال الأقنية الشاردية المرتبطة بالمستقبل، ينجم التفعيل (أو التعطيل) من خلال التداخل ما بين الوسائط العصبية الكيميائية ومستقبلاتها (الشكل 21-1). ربما ينجم الارتباط عن (1) تأثير المستقبل مباشرة على بروتين القناة (B)، (2) أو ارتباط المستقبل مع القناة الشاردية بتوسط البروتين ـ G (C)، أو (3) ارتباط المستقبل مع البروتين ـ G الذي يعدل من تشكل المراسيل الثانوية المنتشرة ـ تشمل cAMP، IP3 وDAG ـ حيث تعدل بشكل ثانوي من الأقنية الشاردية (D).
3. **دور الشوارد التي تنتقل عبر الأقنية الشاردية:**

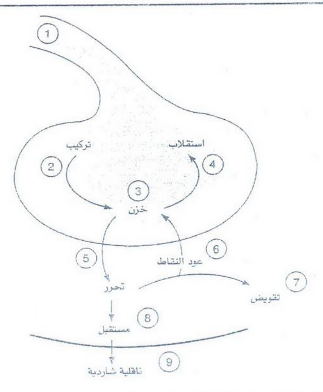
ينجم كمون التنبيه ما بعد المشبك (EPSPs) عادة عن انفتاح أقنية الكالسيوم أو الصوديوم. في بعض المشابك، بعض كمونات نزع الاستقطاب تنشأ عن إغلاق أقنية البوتاسيوم.

ينجم كمون التثبيط ما بعد المشبك (IPSPs) عن فتح أقنية البوتاسيوم أو الكلور. مثال: يزيد تفعيل مستقبلات ما بعد المشبك المرتبطة بالبروتين G (Metabotropic receptors) من خروج البوتاسيوم خارج الخلية. يمكن أن يحدث التثبيط ما قبل المشبك من خلال نقص دخول الكالسيوم المحرض بتفعيل المستقبلات المرتبطة بالبروتين G.

B. **مواقع آليات تأثير الأدوية:** يظهر تأثير عدد قليل من العوامل الدوائية العصبية من خلال تداخلها المباشر مع المكونات الجزيئية للأقنية الشاردية في المحاور العصبية. أمثلة: بعض مضادات الاختلاج (مثل ال Phenytoin, carbamazepine). المخدرات الموضعية وبعض أدوية التخدير العام. ولكن معظم أدوية الجملة العصبية المركزية الهامة تؤثر على مستوى المشابك. يشار إلى الآليات المحتملة في الشكل (21-2). وهكذا ربما تؤثر الأدوية على ما قبل المشبك مؤدية لتبدل في النواقل الكيميائية من حيث التركيب، الخزن، التحرير، عود الالتقاط والاستقلاب. بينما قد تستطيع أدوية أخرى تفعيل أو حصر مستقبلات ما قبل وما بعد المشبك لبعض النواقل النوعية أو تستطيع أن تتداخل مع أفعال المراسيل الثانوية. إن اصطفائية تأثير الأدوية على CNS مبني بشكل كبير على حقيقة أن المجموعات المختلفة من الأعصاب تستخدم وسائط نقل عصبية مختلفة ومنفصلة في شبكات فرعية ذات وظائف عصبية مركزية مختلفة. إن بعض المواد السامة العصبية قد تؤذي وتقتل الخلايا العصبية. مثال: 1-methyl – 4 phenyl – 2.3.6- tetrahydropyridine (MPTP) هو ذو تأثير سمي للأعصاب في السبيل الدوبامنيرجيك في جسم المخطط الأسود.

C. **دور تنظيم الجملة العصبية المركزية:** تحتوي الجملة العصبية المركزية نوعين من الجمل العصبية: التسلسلية والمنتشرة.

1. **الجمل التسلسلية:** تكون هذه الجملة محدودة بشكل واضح في توزعها التشريحي وتحتوي عموماً على ألياف ناقلة سريعة نخاعية كبيرة. تسيطر هذه الجمل التسلسلية على الوظائف الرئيسة الحسية والحركية. إن الوسائط المنبهة الرئيسة في هذه الجمل هي asaspartate وglutamate. تشمل هذه الجمل أيضاً على وسائط مثبطة داخل الأعصاب قليلة العدد. حيث تستخدم الغاما - أمينوبترويك أسيد (GABA) والغليسين كنواقل.



الشكل 21-2: مواقع تأثير الأدوية في CNS (1) كمون الفعل في الليف ما قبل المشبك، (2) تركيب الناقل (3) خزن الناقل (4) استقلاب الناقل داخل النهاية العصبية، (5) تحرر الناقل، (6) عود الالتقاط (7) تقويض الناقل في الوسط خارج الخلوي، (8) ما بعد المشبك أو (9) تأثيرات ما بعد مشبكية التي تلي تفعيل المستقبل.

إن الأدوية المؤثرة على الجمل التسلسلية غالباً تملك تأثيرات عميقة على كامل فعالية الجملة العصبية المركزية.

2. **الجمل المنتشرة:** تتوزع هذه الجملة بشكل واسع، وهي ذات خلايا مفردة غالباً وترسل نتوءات للعديد من المناطق المختلفة. محاورها دقيقة وتتفرع بشكل متكرر لتشكل مشابك مع العديد من الخلايا. تمتلك المحاور العصبية على تضخمات (دوالي) متقطعة حيث تحتوي على الحويصلات الناقلة. غالباً ما تكون النواقل في الجمل المنتشرة أمينات (نورايبي نفرين، دوبامين، سيروتونين) أو ببتيدات التي غالباً ما تحدث أفعالاً على المستقبلات المرتبطة بالبروتين - G. الأدوية التي تؤثر على هذه الجمل سوف تمتلك تأثيرات ملحوظة على وظائف CNS مثل الانتباه، الشهية، والحالة العاطفية.

D. **النواقل في المشابك المركزية:**

1. **مقياس حالة الناقل:** حتى تقبل المادة المرشحة الكيميائية لتصبح وسيطاً عصبياً يجب أن تتواجد بتراكيز عالية في منطقة المشبك العصبي أكثر من أي منطقة أخرى (أي يجب أن تتوضع في مناطق معينة مناسبة)، ويجب أن تتحرر كاستجابة لمنبه كيميائي أو كهربائي بآلية معتمدة على الكالسيوم، ويجب أن تعطي استجابة ما بعد المشبك نفسها التي تشاهد نتيجة التفعيل الفيزيولوجي للمشبك (يجب أن تقلد المشبك). جدول 21-2 يبين المواد الكيميائية الأهم التي تم قبولها كوسائط كيميائي في الجملة العصبية المركزية.

2. **الأستيل كولين:** تمتلك تقريباً 25٪ من الأعصاب الدماغية مستقبلات للأستيل كولين. تتواسط غالبيته استجابات الجملة العصبية المركزية عائلة كبيرة مرتبطة بالبروتين - G مستقبلات موسكارينيه M_1 التي تؤدي للتنبيه البطيء نتيجة تفعيلها. تشمل الآلية الشاردية للتنبيه البطيء نقصان نفوذية شوارد البوتاسيوم عبر الغشاء. إن المستقبلات النيكوتينيه المتواجدة في الجملة العصبية المركزية (وهي أقل عموماً من المستقبلات الموسكارينيه)، الموجودة في خلايا Renshaw وتتفعل بالفروع الجانبية للمحور الحركي في النخاع الشوكي هي أفضل مثال على ذلك. تشمل الأدوية التي تؤثر على فعالية الجهاز الكولينرجي في الدماغ مثبطات الأستيل كولين استراز المستعملة في داء الزهايمر (مثل tacrine) والعوامل الحاصرة للموسكارين المستعملة في داء باركنسون.

3. **الدوبامين:** يمتلك الدوبامين تأثيرات مثبطة في المشابك العصبية النوعية بتفعيل مرتبط بالبروتين - G في أقنية البوتاسيوم. إن مستقبل D_2 هو المستقبل الدوبامين الرئيس في النوى القاعدية العصبية، ويتوزع بشكل واسع في مستوى ما فوق النخاع. تشمل السبل الدوبامينرجية: الجسم المخطط الأسود، المنطقة اللمبية المتوسطة وال tuberoinfundibular. بالإضافة إلى هذين المستقبلين المدونين في الجدول 21-2. فقد تم تحديد ثلاثة مستقبلات دوبامينية أخرى (D_4-D_3 وD_5). تشمل الأدوية التي تؤثر على السبل الدوبامينرجية مضادات النفاس (مثل الكلوبرومازين)، منبهات الجملة العصبية المركزية (الأمفيتامين) والأدوية المضادة لداء باركنسون (مثل الليفودوبا).

4. **النورايبي نفرين:** تتوضع أجسام الخلية العصبية النور أدرنرجيه بشكل رئيسي في جذع الدماغ وفي السقفية الجانبية للجسر. تتفرع هذه الأعصاب بشكل واسع لتنغطي غالبية مناطق الجملة العصبية المركزية بالتفرعات النور أدرينرجيه الواردة. تنجم التأثيرات المنبهة عن تفعيل مستقبلات α_1 وβ_1. بينما تنجم التأثيرات المثبطة عن تفعيل مستقبلات α_2 وβ_2. إن منبهات الجملة العصبية المركزية ومثبطات المونوأمينو أكسيداز ومضادات الكآبة ثلاثية الحلقة تؤثر على فعالية السبل النور أدرينرجيه.

5. **السيروتونين:** تنشأ غالبية السبل السيروتونية (5HT) من الأجسام الخلوية ل Raphe أو المناطق الوسطى للجسر أو الجذع الدماغي العلوي. تعصب هذه السبل غالبية الجملة العصبية المركزية. وقد تم تحديد العديد من مستقبلات السيروتونين (5HT). وباستثناء $5HT_3$، فإن جميع مستقبلات السيروتونين مرتبطة بالبروتين. يتشارك كلاً من مستقبلات $5HT_{1A}$ و$GABA_A$ قناة البوتاسيوم نفسها. يؤثر السيروتونين كمثبط في العديد من أماكن الجملة العصبية المركزية ولكنه قد يسبب التنبيه في بعض الأعصاب المعتمدة على مستقبلات التفعيل. يمكن أن يحدث كلا من أفعال التنبيه والتثبيط في العصب نفسه إذا تواجدت المستقبلات المناسبة. تؤثر غالبية العوامل التي تستعمل في معالجة اضطرابات الاكتئاب الكبرى على سبل السيروتونين (مثل: مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، المثبطات الاصطفائية لعود التقاط السيروتونين). Reserpine الذي يمكن أن يسبب تثبيط شديد للمزاج، يعمل على نفاذ المخازن الوعائية لكل من السيروتونين والنورايبي نفرين في أعصاب الجملة العصبية المركزية.

6. **حمض الغلوتاميك:** تتنبه غالبية الأعصاب الدماغية بحمض الغلوتاميك تشمل مستقبلات الغلوتامات NMDA (N - ميتيل - D - اسبرتات). الذي يتم حصره بال Phencyclidine (PCP) وال Ketamine. يبدو أن مستقبلات NMDA تلعب دوراً هاماً في تشكل المشابك المرتبطة بالذاكرة والتعلم. إن التفعيل المفرط لمستقبلات NMDA التالي للأذية العصبية قد يكون مسؤول عن الموت الخلوي. إن تفعيل مستقبل Glutamate metabotropic ينجم عنه تفعيل البروتين -G للفورسفوليباز أو تثبيط الأدنيل سيكلاز.

الجدول 21-2: فارماكولوجية النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية.

اسم الناقل	التوزع التشريحي	أنواع المستقبلات	آليات تأثير المستقبلات
Acetylcholine	الأجسام الخلوية والمحاور العصبية القصيرة والطويلة	موسكارينية M_1 تحصر بال Atropine وال Pirenzepine	منبهة، $DAG\uparrow, IP_3\uparrow, K^+\downarrow$
		موسكارينيه M_2 تحصر بالأتروبين	مثبطة، تزيد ناقلية البوتاسيوم. $cAMP\downarrow$
		نيكوتينيه N	منبهة، تزيد ناقلية الهوابط.
Dopamine	الأجسام الخلوية والمحاور العصبية الطويلة والقصيرة والمتوسطة	D_1: تحصر بالفينو تيازين	مثبطة، $cAMP\uparrow$
		D_2: تحصر بال Phenothiazines, Haloperidol	مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية Ca^{2+} مثبطة (ما بعد المشبك)، تزيد ناقلية ال $cAMP\downarrow, K^+$.
Norepinephrine	الأجسام الخلوية في جذع الدماغ والجسر ممتدة إلى جميع المستويات	α_1: تحصر بال Prazosin	منبهة، تنقص ناقلية K^+، $IP3\uparrow$ وDAG.
		α_2: تنبه بال Clonidine	مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية Ca^{2+}.
		β_1: تحصر بال Propranolol	منبهة، تنقص ناقلية $cAMP\uparrow, K^+$.
		β_2: تحصر بال Propranolol	مثبطة، ?تزيد من فعالية مضخة الصوديوم الكهربائية $cAMP\uparrow$.
Serotonin 5-HT	الأجسام الخلوية للدماغ المتوسط والجسر وتمتد إلى جميع المستويات	$5HT_{1A}$: buspirone مقلد جزئي	مثبطة، تزيد ناقلية $cAMP\downarrow, K^+$.
		$5HT_{2A}$: تحصر بواسطة risperidone, Clozapine, olanzapin.	منبهة، تنقص ناقلية K^+ ,$IP_3\uparrow$ وDAG.
		$5HT_3$: تحصر بواسطة Ondansetron	منبهة تزيد ناقلية الهوابط.
		$5\text{-}HT_4$	Inhibitory; ↑Cl conductance
GABA	داخل النورونات فوق الشوكة النخاعية، النورونات الشوكية النخاعية مسؤولة عن التثبيت ما قبل المشبك	$GABA_A$: يتسهل عملاً بواسطة بال benzodiazepine و zoipidem	مثبطة، تزيد ناقلية Cl^-
		$GABA_B$: يتفعل بال baclofen	مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية الكالسيوم. مثبطة (ما بعد المشبك)، تزيد ناقلية البوتاسيوم.
Glutamate	النورونات الناقلة في جميع المستويات	أربعة أنواع: NMDA يتثبط هذا النوع بال Phencyclidine أنواع مرتبطة بالبروتين -G	منبهة، تزيد ناقلية Ca^{2+} والهوابط. مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية $cAMP\downarrow, Ca^{2+}$ منبهة (ما بعد المشبك)، تنقص البوتاسيوم $IP_3\uparrow$, وDAG.
Glycine	داخل النورونات الشوكية وجذع الدماغ	نوع واحد، يتثبط بال Strychnine	مثبط، يزيد ناقلية ال Cl^-.
الببتيدات الأفيونية	الأجسام الخلوية في جميع المستويات	ثلاثة أنواع رئيسية: mu, delta, kappa	مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية ال $cAMP\downarrow\text{-}Ca^{2+}$ مثبطة (ما بعد المشبك)، تزيد ناقلية K^+ و$cAMP\downarrow$

7. **GABA والغليسين:** يعتبر الغابا الناقل العصبي الرئيسي بتوسط IPSPs في النورونات الدماغية، وهو أيضاً هام في النخاع الشوكي. إن تفعيل مستقبل $GABA_A$ يؤدي إلى فتح أقنية الكلور الشاردية. ترتبط مستقبلات $GABA_B$ (التي تتفعل بالـ baclopen) مع البروتين -G والتي إما أن تفتح أقنية البوتاسيوم أو تغلق أقنية الكالسيوم. تغلق IPSPs السريعة بواسطة معاكسات مستقبلات $GABA_A$ وتغلق IPSPs البطيئة بواسطة معاكسات مستقبلات $GABA_B$، تشمل الأدوية التي تؤثر على جمل الغابا: المنومات المركنة (مثل barbiturates وbenzodiazepines) وبعض مضادات الاختلاجات (مثل Gabapentin). إن مستقبلات الغليسين تعتبر أكثر عدداً في النخاع الشوكي منه في الدماغ، وتحصر بواسطة الـ Strychnine، وهي مخلجات نخاعية شوكية.

8. **النواقل الببتدية:** لقد تم تحديد العديد من الببتيدات في CNS، وبعضها حقق غالبية المعايير ليقبل كوسيط ناقل عصبي. وإن أفضلها هو الببتيدات الأفيونية (leu – enkephalin, beta – endorphin وmet، وdynorphin). التي تتوزع في جميع المحاور العصبية. إن بعض التأثيرات العلاجية الهامة للمسكنات الأفيونية (مثل morphine) تتوسط مستقبلات الببتيدات داخلية المنشأ. تلعب المادة P المتوضعة في النورونات نوع C دوراً في السبل الحسية للمستقبلات الألمية في النخاع الشوكي. تختلف النواقل الببتيدية عن النواقل غير الببتيدية بالتالي (1) تتركب الببتيدات في جسم الخلية وتنقل إلى النهايات العصبية عبر النقل العصبي المحوري، و (2) لا يوجد عود التقاط أو آليات إنزعية محددة لإنهاء آلية تأثيرها.

> **مهارة حفظية: المصير الحيوي لأدوية الجملة العصبية المركزية**
> **(انظر الفصل1)**
>
> 1. ما هي خصائص الجزيئات الدوائية التي يمكن أن تصل إلى الجملة العصبية المركزية؟
> 2. ما هي الاعتبارات التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند استعمال دواء ذو تأثير عصبي مركزي عند امرأة حامل؟
> 3. كيف تطرح أدوية الجملة العصبية المركزية من الجسم؟
>
> *أجوبة المهارة الحفظية في آخر هذا القسم*

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير المتممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو بعبارات متممة. اختر واحد فقط من الإجابات ذات الأحرف أو العبارة المتممة بحيث تكون الأفضل في كل حالة؟

1. أي من المواد الكيميائية التالية لا يطابق المعايير لأن يكون وسيط عصبي في الجملة العصبية؟
   (A) Acetyldnoline
   (B) Dopamine
   (C) Glycine
   (D) Nitric oxide
   (E) Substance P

2. إن العديد من الأدوية المفيدة علاجياً تؤثر في السبل الدوبامينية في الدماغ، أي من آليات التأثير التالية أقل احتمالاً لأن تكون مفيدة في تدبير داء باركنسون؟
   (A) تثبيط عود التقاط الدوبامين
   (B) تزيد من تركيب الدوبامين
   (C) تفعيل مستقبلات الدوبامين
   (D) تثبيط استقلاب الدوبامين
   (E) حصر مستقبلات الدوبامين

3. تمتاز النواقل العصبية بأنها:
   (A) تزيد من ناقلية الكلور فتسبب التثبيط
   (B) تزيد ناقلية البوتاسيوم فتسبب الإثارة
   (C) تزيد ناقلية الصوديوم فتسبب التثبيط
   (D) تزيد ناقلية الكالسيوم فتسبب التثبيط
   (E) كل التأثيرات السابقة موجودة

4. أي من النواقل العصبية التالية لا تبدل من إثارة الغشاء بإنقاصها لناقلية البوتاسيوم؟
(A) Acetylcholine
(B) Dopamine
(C) Glutamic acid
(D) Norepinephrine
(E) Serotonin

5. أي من مستقبلات تشارك نفس أقنية البوتاسيوم كمستقبل الـ $5\text{-}HT_{1A}$؟
(A) مستقبل Delta opioid
(B) مستقبل D_2 Dopamiue
(C) مستقبل $GABA_B$
(D) مستقبل الموسكاريني M_1
(E) مستقبل المادة P

6. أي من المواد الكيميائية التالية أكثر احتمالاً أن تكون وسيط عصبي في الجمل التسلسلية؟
(A) Dopamine
(B) Glutamate
(C) Met – enkephalin
(D) Norepinephrine
(E) Serotonin

7. أي من العبارات التالية حول الـ bet – endorphin أكثر صحة؟
(A) تتوضع بشكل استثنائي في النخاع الشوكي.
(B) الأنزيمات المسؤولة عن تركيبها تتوضع في النهايات العصبية.
(C) تفعل بشكل اصطفائي المستقبلات الأفيونية دلتا.
(D) تحدد تأثيراتها ما بعد المشبك بتفعيل عود الالتقاط.
(E) تأثيراتها غالباً تثبيطية.

8. تفعيل المستقبلات المرتبطة بالبروتين -G المتوضعة ما قبل المشبك تسبب التثبيط بإنقاصها التدفق الداخلي لـ:
(A) Calcuim
(B) Chloride
(C) Potassum
(D) Sodium
(E) ليس كل ما ذكر أعلاه

9. تتواجد هذه المادة في الجمل العصبية المنتشرة في CNS، خاصة في نواة رافية، ويبدو أنها تلعب دوراً رئيساً في المزاج، حيث أن العديد من الأدوية المضادة للكآبة يعتقد أنها تعمل من خلال زيادة الفعالية الوظيفية لهذه المادة.
(A) Acetylchdine
(B) Dopamine
(C) Histamine
(D) Serotonin
(E) Substance P

10. في التسمم بالستركنين يحدث الاختلاج نتيجة للتأثيرات المعاكسة على مستقبلات:
(A) Aspartate
(B) GAB_A
(C) Glutamate
(D) Glycine
(E) Norepinephrine

11. يستطيع الـ cAMP كمرسال ثانوي منتشر أن يعدل الأقنية الشاردية المعتمدة على الفولتاج بعد تفعيلة أي من المستقبلات التالية؟
(A) مستقبلات الأستيل كولين M_1
(B) مستقبلات الأدرينرجيه B
(C) مستقبلات $5\text{-} HT_3$
(D) مستقبلات $GABA_A$
(E) مستقبلات Glycine

12. واحد من أول المستقبلات الناقلة العصبية تم تحديدها في CNS متوضع في خليه Ranshaw في النخاع الشوكي. ينجم عن تفعيل هذا المستقبل إثارة عن طريق زيادة ناقلية الهوابط بشكل مستقل عن البروتينات -G. أي من المركبات التالية أكثر احتمالاً أن تفعّل هذا المستقبل؟

(A) Aspartate
(B) Baclofen
(C) Clutamate
(D) Nicotine
(E) Serotonin

13. ينقص هذا المركب النشاطات الوظيفية للعديد من النواقل العصبية المركزية، التي تشمل الدوبامين، نورابيي نفرين والسيروتونين. والجرعات العالية قد تسبب سوء وظيفة الجملة خارج الهرمية شبيهة بداء باركنسون.
(A) Amphetamine
(B) Baclofen
(C) Diazepam
(D) Ketamine
(E) Reserpine

14. يتواجد هذا الناقل العصبي الأميني بتراكيز عالية في أجسام الخلايا في الجسر وجذع الدماغ، في بعض الأماكن يتحرر هذا الناقل بآلية التنظيم الذاتي عن طريق التثبيط ما قبل المشبكي؟
(A) Acetylchoine
(B) Dopamine
(C) Glutamate
(D) Norepinephrine
(E) Substance P

الأجوبة

1. إن أنزيم NOS هو أنزيم مسؤول عن استحداث النتريك أكسيد (NO)، يتواجد في النورونات العصبية المركزية. بينما يلعب NO دوراً وظيفياً هاماً في ارتخاء العضلات الملساء الوعائية، فإن دوره في النقل المشبكي في الجملة العصبية المركزية غير موضح بعد. إن المادة P عبارة عن ناقل عصبي يتحرر من الأعصاب غير النخاعية في النخاع الشوكي وهي مسؤولة عن الاحساسات الألمية. الجواب (**D**).

2. يشمل التشريح المرضي العصبي لداء باركنسون تتكس في النورونات الدوبامينرجية في اللطخة السوداء. الأدوية التي تسهل النقل الدوباميني ذات فائدة علاجية في تدبير داء باركنسون. يزيد Levodopa تركيب الدوبامين. يفعل الـ Bromocriptine مستقبلات الدوبامين، يثبط الـ Selegine استقلاب الدوبامين. الأدوية التي تؤثر في الدماغ كمثبطات لنواقل الدوبامين لم تحدد بعد استعمالاتها العلاجية. مثل هذه الأدوية لها تطبيقات علاجية هامة في داء باركنسون ومعالجة فرط برولاكتين الدم. تترافق معاكسات مستقبلات الدوبامين الدماغية بسوء وظيفة خارج هرمية، مثل هذه الأدوية يمكن أن تفاقم داء باركنسون. الجواب (**E**).

3. إن تفعيل أقنية الكلور أو البوتاسيوم الشاردية غالباً ما يحدث أفعالاً تثبيطية ما بعد المشبك (IPSPs) وتثبط الأغشية العصبية. إن تفعيل أقنية الصوديوم وتثبيط أقنية البوتاسيوم الشاردية يولد أفعالاً تنبيهيه ما بعد المشبك (EPSPs). الجواب (**A**).

4. يترافق نقص ناقلية البوتاسيوم مع الإثارة العصبية. ما عدا الدوبامين، فإن جميع النواقل العصبية المدونة قادرة على التنبيه بهذه الآلية من خلال تفعيل مستقبلات نوعية. (M_1) الأستيل كولين، (مرتبط بالبروتين -G) الفلوتامات، (α_1 وβ_1) النورابيي نفرين، ($5H\ T_{2A}$) السيروتونين. الجواب (**B**).

5. تتشارك مستقبلات $GABA_B$ و$5H\ T_{1A}$ على نفس أقنية البوتاسيوم، بتوسط البروتين -G في هذه الآلية. إن الـ Baclofen الدواء الحال للتشنج العضلي، هو مفعل لمستقبلات $GABA_B$ في النخاع الشوكي. وربما يؤثر الـ buspirone الدواء الحال للقلق كمقلد جزئي لمستقبلات $5H\ T_{1A}$ الدماغية. الجواب (**C**).

6. الكاتيكولامينات (دوبامين ـ نور ابيي نفرين)، الببتيدات الأفيونية، السيروتونين تؤثر جميعها كنواقل عصبية بشكل غير نوعي أو منتشر في الجمل العصبية. إن Glutamate هو الناقل المنبه الرئيسي في الجملة العصبية التسلسلية. الجواب (**B**).

7. تتوزع الببتيدات الأفيونية بشكل واسع في CNS في جميع المحاور العصبية وتتركب في الأجسام الخلوية. وهي تفعل العديد من المستقبلات وتسبب التثبيط. لم توصف آلية التثبيط المشبكي التي تؤثر بها الببتيدات الداخلية. الجواب (**E**).

8. ينجم عن تفعيل المستقبلات المرتبطة بالبروتين G ما قبل المشبك تثبيط دخول الكالسيوم الذي يسبب نقص تحرر الناقل العصبي من النهايات العصبية. يحدث هذا النوع من التثبيط ما قبل المشبكي بعد تفعيل مستقبلات الدوبامين D_2وα_2 الأدرينرجيه، الببتيدات الأفيونية نوع mu. الجواب (**A**).

9. العديد من النواقل الأمينية ربما تتدخل في السيطرة على حال المزاج، خاصة النور ابيي نفرين والسيروتونين. العديد من الأجسام الخلوية للأعصاب السيروتونية موجودة في نواة رافيه. تزيد غالبية الأدوية المستعملة في معالجة اضطرابات الكآبة الكبرى من فعالية السيروتونين في CNS. الجواب (**D**).

10. إن تفعيل كلاً من مستقبلات الـ $GABA_A$ والغليسين الموجودة في النخاع الشوكي يؤدي إلى فرط استقطاب خلوي من خلال زيادة ناقلية شارد الكلور. في حالة الغليسين، فإن الفعل المثبط للغليسين بمستوى النخاع الشوكي يتعاكس مع الستركنين، الذي يؤثر كمعاكس لمستقبلات الغليسين. الجواب (**D**).

11. يمكن للمستقبلات المرتبطة بالبروتين -G أن تعدل من الأقنية الشاردية المرتبطة بالفولتاج مباشرة (تأثير غشائي محدد) وأيضاً من خلال تشكيل مراسيل ثانوية منتشرة عبر التأثيرات المتوسطة بالبروتين -G على الأنزيمات المسؤولة عن تركيبها. المثال الكلاسيكي للحالة الأخيرة هو مستقبلات بيتا الأدرينرجيه، على تشكل الـ cAMP من خلال تفعيل الأدنيل سيكلاز. الجواب (**B**).

12. تتفعل المستقبلات النيكوتينية الموجودة في خلية Renshaw بتحرير الأستيل كولين من الأعصاب الحركية الجانبية، وينجم عن ذلك تحرر الغليسين الذي يتداخل مع مستقبلاته في الأعصاب الحركية مسبباً فرط استقطاب غشائي ـ كمثال عن التثبيط بالتلقيم الراجع. وسميت المستقبلات النيكوتينية بذلك لأنها تتنبه بالنيكوتين. الجواب (**D**).

13. يستعمل الـ Reserpine أحياناً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني. إضافة لأنه يؤدي لنضوب المخازن الحويصلية من النورابيي نفرين في النهايات العصبية الودية، فإن الرزربين يستنفد الدوبامين الدماغي ويسبب تأثيرات باركنسونية غير مرغوبة. وينقص الرزربين أيضاً النورابيي نفرين من المخازن الحويصلية والسيروتونين من أعصاب CNS، الذي يمكن أن يؤدي إلى تثبيط المزاج. الجواب (**E**).

14. تتوضع أجسام خلايا الأعصاب النور أدرينرجيه في الجسر والجذع الدماغي وتنتشر إلى كل مستويات الـ CNS. العوامل التي تستطيع تفعيل مستقبلات α_2 ما قبل المشبك على هذه النورونات (مثل methyldopa, clonidine) تنقص الفعالية النور أدرينرجيه المركزية، يعتقد أن هذا التأثير يسبب نقص المقوية الوعائية. الغلوتامات والمادة P ليست من الأمينات. الجواب (**D**).

أجوبة المهارة الحفظية: المصير الحيوي لأدوية الجملة العصبية المركزية.
(انظر الفصل1)

1. الانحلال بالدسم هو أحد أهم الخصائص أدوية الجملة العصبية المركزية، لقدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي. إن عبور الجزيئات (القطبية) المنحلة بالماء يتم فقط للجزيئات ذات الوزن المنخفض مثل الليثيوم والكحول والإيثانول.

2. تعبر الأدوية العصبية المركزية بثبات الحاجز المشيمي وتصل إلى الدوران الجنيني. لذا يجب الاهتمام خلال الحمل بسبب احتمال تأثر التطور الجنيني والتأثير الدوائي الفعال على الوليد إذا استعملت أدوية CNS بالقرب من موعد الولادة.

3. باستثناء الليثيوم، فإن غالبية أدوية CNS تحتاج للاستقلاب لتتحول إلى مستقلبات (قطبية) منحلة بالماء حتى يمكن إطراحها. لذلك فإن الأدوية التي تعدل فعالية الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الأدوية ربما تؤثر بشكل فعال على تصفية أدوية CNS، وربما تعدل من شدة ومدة تأثيراتها.

22 الأدوية المنومة المركنة

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد الأصناف الكيميائية الرئيسة من المنومات المركنة.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية للبنزوديازيبينات والباربتيورات، بما فيها آليات التأثير.
- مقارنة الحرائك الفارماكولوجية للبنزوديازيبينات شائعة الاستعمال والباربيتورات ومناقشة كيف أن الاختلافات فيما بينها تؤثر على الاستعمال السريري.
- وصف الاستعمالات السريرية والتأثيرات غير المرغوبة للمنومات المركنة.
- تحديد الخصائص المميزة لـ buspirone، Zolpidem، وzaleplon

تعلم التعاريف التالية:

الجدول 22-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
التركين	إنقاص القلق
حال للقلق	دواء ينقص القلق ويركن
منوم	يحرض على النوم
نوم الـ REM	طور من النوم يترافق مع حركات عينية سريعة، تحدث فيه أغلب الأحلام
التحمل	نقص تأثير الدواء، ويتطلب زيادة الجرعة للمحافظة على الاستجابة نفسها
اعتماد فيزيولوجي	حالة من الاستجابة العلاجية التي يحدث فيها ظهور أعراض غير سارة عند إيقاف الدواء، وغالباً هذه الأعراض معاكسة لتأثيرات الدواء
اعتماد نفسي	حالة من الاستجابة العلاجية يشعر فيها المتناول للدواء بأنه مجبر على تناول الدواء ويعاني من القلق عندما يوقف تناول الدواء
التخدير	فقدان الوعي مترافق مع غياب الاستجابة الألمية
السبات	حالة تخدير عميق أو تثبيط لفعالية الدماغ، تسبق حالة القصور التنفسي والوعائي

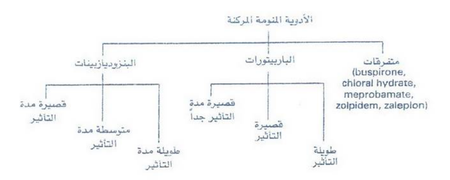
المفاهيم

A. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:**

1. **المجموعات:** تنتمي مجموعة المنومات المركنة إلى مجموعة كيميائية متغايرة من الأدوية (الشكل 22-2) وغالباً جميع هذه الأدوية تسبب تثبيط لـ CNS معتمد على الجرعة. أهم مجموعة هي **benzodiazepines** ولكن هناك مجموعات أخرى لا تزال قيد الاستعمال وتشمل **barbiturates**، عوامل متفرقة (**cyclic ethers**و **alcohols, carbamates**). وهناك أدوية جديد ذات خصائص مميزة تشمل **buspirone** و**zolpidem** و**zaleplom**.
2. **الامتصاص والتوزع:** تنحل غالبية هذه الأدوية بالدسم وتمتص بشكل جيد من جهاز الهضم وتتوزع بشكل جيد إلى الدماغ. يدخل الدواء ذو الحلولية العالية بالدسم (مثل **thiopental**) إلى CNS بسرعة ويمكن استعماله كعامل محرض على التخدير. وتنتهي التأثيرات العصبية المركزية للتيوبنتال بسرعة بسبب عود توزعه **redistribution** من الدماغ إلى النسج الأخرى.
3. **الاستقلاب الاطراح:** تستقلب المنومات المركنة قبل اطراحها من الجسم بشكل رئيسي بواسطة الأنزيمات الكبدية. تختلف سبل ونسبة الاطراح بين مختلف الأدوية. إن العديد من البنزوديازيبينات تتحول إلى مستقلبات فعالة **active metabolites** مع أنصاف أعمار حيوية طويلة. بعد عدة أيام من المعالجة





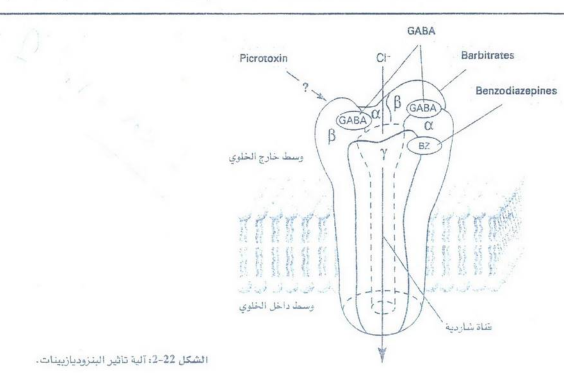


الشكل 22-1: مجموعات الأدوية الموجودة في هذا الفصل.

ببعض الأدوية (مثل flurazepam, diazepam) تتراكم مستقلباتها الفعالة وتؤدي إلى تركيز زائد. يتعرض كلاً من Lorazepam وoxazepam للاقتران الكبدي المفرط ولا يشكلان مستقلبات فعالة. باستثناء الفينوباربيتال، الذي يطرح بشكل جزئي بدون تغير في البول، فإن الباربيتورات تستقلب بشكل كبير بواسطة تفاعلات الأكسدة على الكربون رقم5 (C5). يؤكسد Chloral hydrate إلى Trichlorethanol وهو مستقلب فعال، الاستقلاب السريع بواسطة الأنزيمات الكبدية يكون مسؤولاً عن قصر مدة تأثير zolpidem. يخضع الـ Zalepion للاستقلاب الكبدي السريع بواسطة الدهيدأكسيداز والسيتوكروم P450. تتراوح مدة التأثير على الجملة العصبية المركزية للأدوية المنومة المركنة ما بين عدة ساعات (مثل Zaleplon < chloral hydrate < triazolam = Zolpidem) إلى أكثر من ثلاثين ساعة (مثل Phenobarbtlal, Diazepam. Dorazepate, Chlordiazopoxidl).

B. آلية التأثير: لم تحدد آلية تأثير وحيدة للمنومات المركنة، وربما تمتلك المجموعات الكيميائية المختلفة آليات تأثير مختلفة. أدوية خاصة (مثل benzodiazepines) تسهل التثبيط الغشائي النوروني بتأثيرها على مستقبلات نوعية.

1. Benzodiazepinels: تتواجد مستقبلات البنزوديازبينات (BZ receptors) في العديد من المناطق الدماغية بما فيها المهاد والبنى اللمبية وقشرة الدماغ. تشكل مستقبلات البنزوديازبين جزءً من مستقبل GABA$_A$ المرتبط بقناة الكلور الشاردية المركب الجزيئي الكبير. ارتباط البنزوديازبينات مع هذه المستقبلات يبدو أنها تسهل التأثيرات المثبطة لـ GABA، التي تؤثر بزيادة ناقلية شوارد الكلور (الشكل 22-2).



الشكل 22-2: آلية تأثير البنزوديازبينات.

تزيد البنزوديازيبينات من *تواتر* فتح أقنية الكلور الشاردية بتوسط الـ GABA. يعاكس **Flumazenil** التأثيرات العصبية المركزية للبنزوديازيبينات ويصنف **كمعاكس Antagonist** لمستقبلات البنزوديازيبين. بعض مركبات بيتا كاربولينات ذات ألفة عالية لمستقبلات البنزوديازيبين وقد تؤهب لتأثيرات مولدة للقلق والاختلاج. تصنف هذه الأدوية كمقلدات معاكسة **inverse agonists**.

2. **Barbiturates**: تثبط الباربيتورات الفعالية العصبية في الدماغ المتوسط للتشكل الشبكي، تسهل وتطيل التأثير المثبط للغابا والغليسين. لا ترتبط مع مستقبلات البنزوديازيبينات أو الغابا ولكن يبدو أنها تتداخل مع مواقع أخرى على أقنية الكلور الشاردية. تزيد الباربيتورات من *مدة* فتح قناة الكلور الشاردية بتوسط الغابا. وربما أيضاً تحصر الناقل المنبه حمض الغلوتاميك وبالتراكيز العالية تطال بتثبيطها قناة الصوديوم.

3. أدوية أخرى: يتداخل الـ **buspirone** الدواء الحال للقلق مع مستقبلات السيروتونين الدماغية $5\text{-}HT_{1A}$ كمقلد جزئي. ولكن الآلية الدقيقة لتأثيره الحال للقلق غير معروفة. المنومات **zolpidem** و**zaleplon** ليست من البنزوديازيبينات ولكنها تؤثر على الجملة العصبية المركزية من خلال تداخلها مع مستقبلات البنزوديازيبين النوعية التي صنفت على شكل مجموعات BZ_1 أو Omega، ويمكن معاكسة تأثيراتها العصبية المركزية بالـ **Fiuma zenil**.

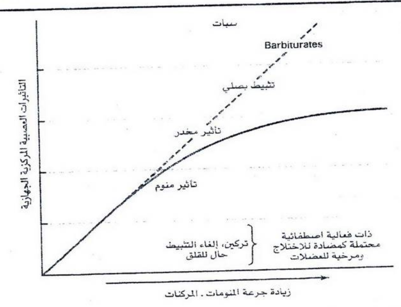
C. **الحرائك الفارماكولوجية**: تعتمد أغلب التأثيرات العصبية المركزية للمنومات المركنة على الجرعة، كما يبدو في الشكل 22-3. تتراوح هذه التأثيرات من التركين وزوال القلق (حال للقلق)، عبوراً بالتأثير المنوم (تسهل النوم) إلى التخدير والسبات. تظهر تأثيرات مثبطة عندما يعطى دوائيين أو أكثر معاً. يختلف الانحدار الشديد لمنحني الاستجابة - الجرعة بين مجموعات الأدوية، الأدوية ذات المنحنيات المسطحة مثل البنزوديازيبينات أكثر أماناً للاستعمال السريري. إن الـ Buspirone هو حال اصطفائي للقلق، مع تأثيرات قليلة مثبطة للجملة العصبية المركزية.

1. **التركين**: التأثيرات المركنة وزوال القلق تحدث بجميع الأدوية في هذه المجموعة. يترافق زوال القلق مع بعض الضعف في الوظائف الحركية النفسية، وعدم التثبيط السلوكي. عند الحيوانات، تسبب المنومات المركنة تثبيط السلوك العدواني والقسوة.

2. **المنوم**: تحرض المنومات المركنة على بدء النوم وتزيد من مدته. تنقص عادة من النوم ذو حركات العينين السريعة (REM) بجرعاتها العالية، وظاهرة الارتداد تزيد من النوم ذو حركات العينين السريعة الذي قد يحدث في سياق سحب الدواء بعد استعماله لفترة طويلة من الزمن.

3. **التخدير**: قد يحدث فقدان الوعي بالجرعات العالية، مع نساوة وتثبيط المنعكسات. إن النساوة الحديثة هي أكثر احتمالاً لأن تحدث بالبنزوديازيبينات مقارنة بالمنومات المركنة الأخرى، يمكن أن يحدث التخدير بأغلب الباربيتورات (مثل thiopental) وبعض البنزوديازيبينات (مثل midazolam).

4. **تأثيرات مضادة للاختلاج**: يحدث تثبيط لفعالية الاختلاج بالجرعات العالية لغالبية الباربيتورات وبعض



الشكل 22-3: العلاقة بين البنزوديازيبينات والباربيتورات وتأثيراتهم على الجملة العصبية المركزية.

البنزوديازيبينات، ويكون ذلك على حساب التركين. التأثير المضاد للاختلاج الاصطفائي (تثبيط الاختلاجات باستخدام جرعات لا تسبب تركين شديد) يحدث فقط ببعض أنواع من هذه الأدوية (مثال: الفينوباربيتال، كلونازيبام). تستعمل الجرعات العالية عن طريق الوريد للديازيبام واللورازيبام أو الفينوباربيتال في الحالة الصرعية، ويكون التركين الشديد مرغوباً في هذه الحالة.

5. **مرخي عضلي:** ارتخاء العضلات الهيكلية يحدث بالجرعات العالية لغالبية المنومات. يعتبر الديازيبام بجرعته المركنة مؤثراً نوعياً في الحالات التشنجية العضلية، بما في ذلك الشلل الدماغي. ربما يمتلك الـ Meprob amate بعض الاصطفائية كمرخي عضلي.

6. **التثبيط البصلي:** يمكن أن تسبب الجرعات العالية تثبيط الأعصاب البصلية، فتؤدي لتوقف التنفس، وهبوط ضغط شرياني ووهط قلبي وعائي. وتعتبر هذه التأثيرات سبب الموت عند تناول جرعات عالية بقصد الانتحار.

> **مهارة حفظية: جرعة التحميل**
> **(انظر الفصل3)**
>
> بعد أربع ساعات من تناول كمية غير معروفة من الفينوباربيتال، قبل المريض في المشفى وكان تركيز الدواء البلاسمي 50 ملغ/ليتر. افترض بأن هذا الحرائك الفارماكوجية التالية عند المريض هي الآتي. الجاهزية الحيوية 100٪. حجم التوزع = 40 ليتر، التصفية =6 ليتر/يوم. نصف العمر=4 أيام. احسب جرعة الفينوباربيتال المتاولة. *جواب المهارة الحفظية تظهر في نهاية هذا الفصل.*

7. **التحمل والاعتماد:** التحمل نقص الاستجابة. يحدث عند الاستعمال المزمن للمنومات أو استعمال جرعات عالية. قد يحدث تحمل متصالب بين مختلف المجموعات الدوائية. يحدث الاعتماد الفيزيولوجي غالباً بأكثر المنومات المركنة ويتظاهر بشعور قهري يجبر المريض على استعمال الدواء لإنقاص القلق. يشكل الاعتماد الفيزيولوجي حالة متبدلة تؤدي إلى متلازمة الانقطاع (حالة السحب) عند توقف تناول الدواء. علامات السحب، يمكن أن تشمل القلق. الرجفان، فرط منعكسات، اختلاجات تحدث غالباً بالأدوية قصيرة التأثير مثل الفينوباربيتال والسيكوباربيتال. ليس هناك برنامج لضبط الـ buspirone لأنه من غير المحتمل أن يحدث اعتماداً عند استعماله. إن احتمال الاعتماد على zolpidem وzaleplon هو أقل من بقية البنزوديازبينات.

D. **الاستعمال السريري:** معظم هذه الاستعمالات يمكن التنبأ بها من التأثيرات الفارماكودينمائية الملخصة أعلاه.

1. **حالات القلق:** تعتبر مركبات البنزوديازيبينات المتوسطة والمديدة التأثير من الأدوية المفضلة لمعالجة غالبية حالات القلق. يمتلك كلاً من Alprazolam وclonazepam فعالية أكبر من باقي مركبات البنزوديازبين في معالجة اضطرابات الرهاب والهلع. يمتلك الـ buspirone تأثير حال للقلق دون أن يسبب تركين أو ضعف الإدراك ولكنه يحتاج لأسبوع أو أكثر حتى يظهر. يستعمل الـ buspirone بشكل شائع في اضطرابات القلق المعممة عند المرضى الذين لديهم قصة سابقة بإساءة استعمال الأدوية.

2. **اضطرابات النوم:** تستعمل مركبات البنزوديازبين التي تشمل flurazepam, estazolam وtriazolam بشكل واسع في الأرق الأساسي وفي تدبير بعض اضطرابات النوم. ويبدو أن zolpidem وzaleplon تمتلك تأثيرات أقل على ضعف الإدراك النهاري من بقية أنواع البنزوديازيبينات وتأثيراتها قليلة أيضاً على أنماط النوم.

3. **استعمالات أخرى:** يستعمل الـ Thiopental عموماً في التحضير للتخدير، وتستعمل بعض أنواع البنزوديازبينات (مثل ديازيبام، ميدزولام) كأحد مركبات التخدير. استعمالات خاصة تشمل تدبير اضطرابات الاختلاج (مثل الكلونازيبام، فينوباربيتال) والتقلص العضلي (ديازيبام). الأدوية المديدة التأثير (مثل الكلورديازوبوكسيد، ديازيبام) تستعمل في تدبير حالات السحب عند الأشخاص ذوي الاعتماد الفيزيائي على الأثانول والمنومات المركنة الأخرى.

E. **السمية:**

1. **سوء الوظيفة الحركية النفسية:** تشمل ضعف الإدراك، نقص المهارات الحركية النفسية، وتركين نهاري غير مرغوب. هذه التأثيرات غير المرغوبة أكثر شيوعاً باستعمال البنزوديازبينات التي تمتلك مستقلبات فعالة وأنصاف أعمار حيوية طويلة (مثل الديازيبام، والفلورازيبام). يجب إنقاص جرعات المنومات المركنة عند المرضى المسنين لتفادي زيادة زيادة التركين النهاري الذي يزيد خطورة السقوط وحدوث الكسور.

قد تسبب المنومات قصيرة التأثير خاصة الـ Triazolam قد يسبب قلق نهاري ونساوة. النساوة الحديثة (المتجهة نحو الأمام) ربما تحدث بمركبات البنزوديازيبينات الأخرى عند استعمالها بجرعات عالية، ويشكل هذا الفعل أساساً في استعمالها الإجرامي في حالات الاغتصاب "date rape".

2. **التثبيط التآزري للجملة العصبية المركزية:** يحدث باستعمال المنومات المركنة مع أدوية أخرى في المجموعة بالإضافة إلى تناول المشروبات الكحولية، مضادات الهيستامين، المسكنات الأفيونية، ومثبطات الكآبة ثلاثية الحلقة. وهذا يشكل أشيع أشكال التداخل الدوائي مع المنومات المركنة. التثبيط التآزري للجملة العصبية المركزية مع الـ buspirone غير شائع.

3. **فرط الجرعة:** يسبب ازدياد الجرعة تثبيط تنفسي وقلبي شديد، هذين التأثيرين المميتين أكثر احتمالاً بالحدوث بالكحول، الباربيتورات والكاريامات، من مركبات البنزوديازيبينات. تدبير الانسمام يشمل المحافظة على الطرق الهوائية سالكة ودعم التهوية. ربما يعكس Flumazenil التأثيرات المثبطة للجملة العصبية المركزية الناجمة عن استعمال البنزوديازيبينات، zolpidem وzaleplon، ولكن ليس لها تأثيرات مفيدة في حالات فرط الجرعة للأدوية الأخرى المنومة - المركنة.

4. **تأثيرات غير مرغوبة أخرى:** تحرض كل من الباربيتوبرات والكاريامات (لكن ليس البنزوديازيبينات، zolpidem, buspirone أوzaleplon) تشكل الميكروزمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية. ربما يقود هذا التحريض الأنزيمي إلى تداخلات دوائية متعددة. تساهم الباربيتورات أيضاً في إحداث البورفيريا الحادة عند المرضى المستعدين. يزيح الـ Chloral hydrate الكومارينات من مواقع الارتباط البروتيني البلاسمي وبالتالي يزيد من التأثير المضاد للتخثر.

قائمة الأدوية:

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي يتم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأنواع الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح وميزات المتغايرات الرئيسة وتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. ويجب تمييز عوامل أخرى هامة لمعرفة إلى مجموعة تنتمي من المجموعات.

اسم المجموعة	الأنواع الرئيسية	المتغايرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
Benzodiazepines	Chlordiazopoxide diazepam, temazepam	Alprazolqm Clonazepam	Flurazepam lorazepam nitrazepam,oxazepam, tinazepam
Barbiturates	Phenobarbital pentobarbital, thiopental		Socobarbital, methobexital
Carbamates	Meprobamate		
Alcohols	Ethanol	Chloral hydrate	
Others	Buspirone, zolpidem zalephom		

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارة المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للجملة. اختر جواباً واحداً أو متمم حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من التالي هو أكثر احتمالاً بأن يكون ناجماً عن المعالجة بجرعات معتدلة من الديازيبام؟
   - (A) تلطيف أعراض الاضطراب الاكتئاب الكبير
   - (B) إثارة وفرط منعكسات عند التوقف المفاجئ بعد الاستعمال المزمن
   - (C) زيادة تركيب البورفرين
   - (D) تحسين الأداء الوظيفي الحركي النفسي
   - (E) النساوة الحديثة (المتجهة نحو الأمام)

2. رجل عمره 56 عاماً، لديه زيادة وزن شديدة، يشتكي من عدم قدرة على التنفس بشكل جيد وشعور بالتعب خلال النهار. أخبر طبيبة بأن زوجته سبب المشكلة لأنها توقظه عدة مرات ليلاً بسبب شخيره العالي. وهذا يبدو اضطراب تنفسي مرتبط بالنوم، لذلك فلربما تكتب له وصفة طبية من:

(A) Clonazepate
(B) Flurazepam
(C) secobarbital
(D) triazolam
(E) ليس كل ما ذكر أعلاه

3. أي من العبارات التالية حول الباربيتورات صحيحة؟
(A) أعراض متلازمة الانقطاع هي أكثر شدة باستخدام الفينوباربيتال من السيكوباربيتال
(B) مقارنة مع الباربيتورات، فإن الديازبينات تعرض لعلاقة الانحدار الشديد في الاستجابة - الجرعة
(C) ربما تزيد الباربيتورات أنصاف أعمار الأدوية التي تستقلب بالكبد
(D) زيادة pH البول سوف يسرع من إطراح الفينوباربيتال
(E) إن التثبيط التنفسي الحادث باستعمال الباربيتورات يمكن معاكسته بالـ Flumazenil

4. لاحقاً للاستعمالات السريرية للبنزوديازبينات والأدوية المشابهة، أي من العبارات التالية صحيحة؟
(A) يفيد الـ Alprazolam في تدبير اضطراب الوسواس القهري
(B) يفيد الـ Clonazepam عند المرضى الذين يعانون من حالات القلق الرهابي
(C) يستعمل الـ Diazepam في تدبير اضطراب الوجدان ثنائي القطب عند المرضى غير القادرين على تحمل الـ Lithium
(D) يفيد الـ buspirone وريدياً في تدبير الحالة الصرعية
(E) يمكن تخفيف أعراض سحب الكحول بالمعالجة بالـ Zalepion

العبارات (5-6): تعتبر زوجة رجل عمره 24 عاماً يعمل في برمجة الكومبيوتر بأن زوجها أصبح عصبي ويثار بسهولة وقلق حول عدم تتابع الأمور كما يرام. ويشتكي أحياناً من آلام معدية في الليل ويَسْحن أسنانه أثناء النوم. لا توجد قصة إساءة استعمال الدواء.

5. بافتراض أن الأعراض التي يشتكي منها هذا الشاب ليس مرتبط بحالة طبية، فالدواء الأكثر مناسبة للمعالجة سوف يكون:
(A) Buspirone
(B) Midazdam
(C) Phenobabital
(D) Triazolam
(E) Zolpidem

6. فيما يتعلق بخصائص الدواء الموصوف لهذا الرجل الشاب. يجب على الطبيب أن يخبر مريضة بأنه يتوقع:
(A) ازدياد تثبيط الجملة العصبية المركزية مع تناول الكحول
(B) تأثير هام على الذاكرة
(C) يحتاج الدواء إلى أسبوع حتى يبدأ تأثيره
(D) يحتاج إلى زيادة تدريجية بسبب التحمل
(E) إذا توقف عن تناول الدواء فجأة فسوف يعاني من أعراض السحب

7. أي من العبارات التالية هي الأفضل في وصف آلية تأثير البنزوديابينات؟
(A) تفعل البنزوديازبينات مستقبلات $GABA_B$ في النخاع الشوكي
(B) يؤدي تثبيطها للترانس أميناز GABA إلى ازدياد مستويات الـ GABA
(C) تحصر البنزوديازبينات مستقبلات الغلوتامات في الجمل العصبية التسلسلية في الدماغ
(D) تزيد من تواتر فتح أقنية الكلور الشاردية التي ترتبط مع المستقبلات $GABA_A$
(E) تمتلك تأثير مباشر كمقلد لمستقبل الغابا في الجملة العصبية المركزية

العبارات (8-9): امرأة عمرها 82 عاماً هي ذات صحة جيدة. وفقط تعاني من صعوبة في النوم. وصف لها الـ Triazolam بمقدار نصف الجرعة المعتمدة عند البالغين.

8. أي من العبارات التالية حول استعمال Triazolam عند هذه المريضة المسنة صحيحة؟
(A) لا تحدث سوء وظيفة حركية عند المريض المسن الذي يتناول نصف الجرعة المقررة عند البالغين
(B) يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني تأثير غير مرغوب شائع الحدوث بالبنزوديازبينات عند المرضى فوق عمر 70 عاماً
(C) قد تعاكس أدوية الزكام المباعة دون وصفة طبية التأثيرات المنومة للدواء
(D) قد تعاني من النساوة، خاصة إذا كانت أيضاً تتناول الكحول
(E) تتميز Triazolam بأنه لا يحدث نساوة ارتدادية عند إيقافه المفاجئ

9. التفسير الأكثر احتمالاً حول زيادة حساسية المرضى المسنين لجرعة وحيدة من triazolam والأدوية المنومة المركنة هو:

(A) تبدلات في وظيفة الدماغ تترافق مع تقدم العمر
(B) نقص وظيفة الكلية
(C) زيادة صبيب الدم الدماغي
(D) نقص الاستقلاب الكبدي للأدوية المنحلة بالدسم
(E) تبدلات في الارتباط ببروتين البلاسمي

10. امرأة عمرها 28 عاماً لديها هجمات متقطعة من القلق الشديد مع علامات فيزيائية ملحوظة تشمل فرط تهوية، تسرع قلب، وتعرق. إذا تم تشخيص حالتها بأنها اضطراب الهلع، فإن الدواء الأكثر استعمالاً هو:

(A) Alprazolam
(B) Chloral hydrate
(C) Flurazepam
(D) Meprobamate
(E) Propranolol

11. أي دواء من الأدوية التالية يزيد التأثيرات المضادة للتخثر بإزاحة ارتباط الـ Wafarin من الارتباط بمواقع البروتين، وهو غير فعال حتى يتحول في الجسم إلى المستقلب الفعال؟

(A) Buspirone
(B) Chloral hydrate
(C) Clorazepam
(D) Secobarbital
(E) Zaleplon

12. أي دواء من الأدوية التالية يستعمل في تدبير حالات سحب الكحول والمعالجة المحافظة عند مرضى الصرع الجزئي القوي الارتجاجي؟ ويؤدي استعماله المزمن يؤدي إلى ازدياد استقلاب Warfarin وPhenytoin.

(A) Chlordiazepoxide
(B) Meprobamate
(C) Phenobarbital
(D) Triazdam
(E) Zolpidem

13. مريض عمره 40 عاماً لديه سوء وظيفة كبدية، وهو محضر لعملية جراحية. يمكن استعمال Lorazepam لتحضيره للتركين ما قبل التخدير دون الاهتمام بزيادة التأثيرات التثبيطية للجملة العصبية المركزية لأن هذا الدواء:

(A) حال للقلق يشبه الـ Buspirone
(B) يطرح بشكل فعال من الأنبوب البولي القريب
(C) يستقلب بتفاعل الاقتران الكبدي
(D) يطرح عن طريق الرئتين
(E) يعاكس بإعطاء الـ Naloxone

14. تسهل التأثيرات المثبطة للغابا لهذا الدواء التأثير المنوم، ولكن تنقص خصائصه المضادة للاختلاج والمرخية العضلية ويمتلك تأثير قليل على النوم.

(A) Buspirone
(B) Diazepam
(C) Flurazepam
(D) Phenobaxbital
(E) Zaleplon

15. أكثر التداخلات الدوائية تواتراً وشيوعاً عند المرضى المستعملين للأدوية المنومة المركنة يكون:

(A) تثبيط تآزري للجملة العصبية المركزية
(B) معاكسة التأثيرات المنومة أو المركنة
(C) تنافس على الارتباط بالبروتين البلاسمي
(D) تحريض أنزيمات الاستقلاب الكبدية الدوائية
(E) تثبيط أنزيمات الاستقلاب الكبدية الدوائية

الأجوبة

1. لا يؤثر الديازيبام مقارنة مع المعالجة الموهمة في الاكتئاب الرئيس، ولكن يمكن أن يستعمل لإنقاص الوظيفة الحركية النفسية. لا تزيد البنزوديازيبينات فعالية الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء أو الأنزيمات

المسؤولة عن تركيب البورفيرين. قد تسبب الجرعات العالية من البنزوديازبينات نساوة حديثة (متجهة للأمام) وليس نساوة قديمة. قد يحدث التوقف المفاجئ بعد الاستعمال المزمن إثارة وقلق وأحياناً فرط منعكسات ونادراً اختلاجات. الجواب (B).

2. تعتبر البنزوديازبينات والباربيتورات مضادة للاستعمال في اضطرابات النوم المرتبطة بالتنفس لأنها سوف تثبط أيضاً التهوية. في متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم (متلازمة بيك ويكان). البدانة عامل خطورة رئيسي. وأفضل وصفة يمكن أن تعطى لهذا المريض هي إنقاص وزنه. الجواب (E).

3. أعراض السحب الناجمة عن استعمال الباربيتورات قصيرة التأثير Secobalbital هي أكثر شدة من الفينوباربيتال. منحني الجرعة ـ الاستجابة للبنزوديازبينات مسطح أكثر من الباربيتورات. يحدث حث الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء باستعمال الباربيتورات وقد يسبب نقص النصف العمر الحيوي لبعض الأدوية. Flumazenil هو معاكس لمستقبلات البنزوديازبين ويستعمل لمعاكسة التأثيرات المثبطة للجملة العصبية المركزية الناجمة عن البنزوديازبينات. في الوسط الحمضي الضعيف ($Pk_a=7$) يتواجد الفينوباربيتال بشكل مشرد (بدون بروتون) في البول القلوي pH وسوف لن يعاد امتصاصه من الأنبوب البولي. الجواب (D).

4. لا تمتلك البنزوديازبينات تأثير علاجي مفيد هام في تدبير اضطراب الوسواس القهري. الأدوية التي تؤثر في هذه الحالة تزيد من فعالية جملة السيروتونين في الدماغ. استعمل الـ Clonazepam بشكل شائع كمضاد للاختلاج ويمتلك فعالية في حالات القلق، التي تشمل رهاب الخلاء. استعمل Clonazepam (وليس diazepam) كدواء داعم في اضطراب الوجدان ثنائي القطب. الجواب (B).

5. يقترح من الأعراض الموصوفة بأن هذا المريض يعاني من اضطراب قلق عام. إن Buspirone أو البنزوديازبينات المديدة التأثير تعتبر من الأدوية المفضلة في تدبير مثل هذه الاضطرابات. يستعمل الـ Midazolam وtriazolam والتي هي مركبات بنزوديازبينية قصيرة التأثير في التخدير واضطرابات النوم. على التوالي. الجواب (A).

6. إن الـ Buspirone حال قلق اصطفائي ذو خصائص فارماكولوجية تختلف تماماً عن غالبية الأدوية المستعملة في حالات القلق. يمتلك Buspirone تأثيرات طفيفة على الإدراك أو الذاكرة، ليس له تأثير تساندي مع الكحول في تثبيط الجملة العصبية المركزية. وأقل إحداثاً للتحمل وليس له تأثير مولد للاعتماد. ولكن الـ Buspirone غير مؤثر في القلق *الحاد* لأنه بطيء بدء التأثير العلاجي. الجواب (C).

7. يعتقد بأن البنزوديازبينات بغالبية تأثيراتها على CNS تنجم عن تثبيط تأثيرات GABA. تداخل البنزوديازبينات مع مستقبلات نوعية (BZ receptors) تكون أحد مركبات الجزيئي الكبير قناة الكلور الشاردية ـ مستقبل الغابا، فتزيد من تواتر فتح أقنية الكلور الشاردية. البنزوديازبينات ليست مقلدة لمستقبل الغابا لأنها لا تتدخل مباشرة مع هذا المركب. الجواب (D).

8. يتعرض المرضى المسنين الذي يتناولون البنزوديازبينات، لهبوط ضغط شرياني أكثر من ارتفاع الضغط الشرياني. والمسنين مؤهبين لتأثيرات مثبطة أكثر للجملة العصبية المركزية بالمنومات، حتى لو انقصت الجرعة إلى 50٪ فقد تبقى تملك تركيز مفرط مع ضعف عابر. يحدث التثبيط التآزري للجملة العصبية المركزية بشكل شائع مع الأدوية التي تستعمل دون وصفة طبية (OTC). ويحدث الأرق الارتدادي نتيجة التوقف المفاجئ للبنزوديازبينات المستعملة كحبوب منومة تتعزز تأثيرات النساوة المحدثة بالبنزوديازبينات مع توافق تناولها مع المشروبات الكحولية. الجواب (D).

9. نقص الصبيب الدموي للأعضاء الحيوية، التي تشمل الكبد والكليتين، يحدث مع تقدم السن "الشيخوخة" قد تساهم هذه التبدلات بظهور تأثيرات تراكمية للأدوية المنومة المركنة. ولكن هذا لا يفسر ازدياد حساسية المريض المسن لجرعة مفرطة وحيدة من المثبطات المركزية، والتي تبدو أنها ناجمة عن تبدلات في وظيفة الدماغ التي تحدث مع الشيخوخة. الجواب (A).

10. يسبر كلاً من Alprazolam وclonazepam أكثر البنزوديازبينات تأثيراً في معالجة اضطرابات الهلع. يستعمل البروبرانولول أحياناً لإنقاص فرط الفعالية الودية عند الأشخاص الذين يعانون من قلق الأداء (مرحلة الخوف stage fright). الجواب (A).

11. إن Chloral hydrate هو طليعة دواء ويستقلب إلى trichlorethanol الجزء الفعال. وهو يزيح بعض الأدوية من مواقع ارتباطها بالبروتين وقد يسبب النزف عندما يعطى لمريض يتناول الـ Warfarin. يترافق الاستعمال المزمن للـ Chloral hydrate مع ازدياد حدوث أمراض تشوهية. أيضاً فإن Clorazepate هو طليعة دواء يماه إلى nordiazepam، المستقلب الفعال. لا تزيح البنزوديازبينات الأدوية الأخرى من مواقع الارتباط البروتيني البلاسمي. الجواب (B).

12. الاستعمال المزمن للفينوباربيتال يزيد من فعالية الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء، والتي تشمل السيتوكروم P450. وهذا غالباً يزيد نسبة استقلاب الأدوية المتزامنة مع إعطاءها، وينقص من

شدة ومدة تأثيراتها. الجواب (C).

13. يشمل إطراح معظم البنزوديازبينات استقلابها بالأنزيمات الكبدية، بما فيها السيروكروم P450. عند مرضى سوء وظيفة الكبد، Lorazepam والذي يستقلب خارج الكبد أقل احتمالاً لأن يحدث تثبيط زائد للجملة العصبية المركزية. لا تطرح البنزوديازبينات عن طريق الكلية أو الرئتين. Flumazenil يستعمل لمعاكسة التثبيط المفرط للجملة العصبية المركزية الناجمة عن البنزوديازبينات. الجواب (C).

14. Zaleplon وzolpidem منومات متشابهة تختلف بنيوياً عن البنزوديازبينات، يبدو أنها تملك آلية تأثير مشابهة. ولكنها غير مؤثرة في تدبير الاختلاجات وحالات التشنج العضلي. مقارنة مع البنزوديازبينات فإن Zaleplon وZolpidem أقل تأثر على أنماط النوم. تذكر أن buspirone ليس منوم. الجواب (E).

15. بينما تحدث التداخلات الدوائية على مستوى الحرائك الفارماكولوجية مع الأدوية المنومة المركنة، فإن التداخل الدوائي الشائع هو زيادة التثبيط العصبي المركزي. يمكن التنبأ بالتأثيرات التآزرية عند مشاركتها مع المشروبات الكحولية. مضادات الاختلاج، المسكنات الأفيونية والفينوتيازينات. وبشكل أقل وضوحاً ولكن مساوٍ بالأهمية في تعزيز تثبيط الجملة العصبية المركزية هو مشاركتها مع مضادات الهيستامين والأدوية الخافضة للضغط الشرياني ومضادات الكآبة ثلاثية الحلقة. الجواب (A).

جواب المهارة الحفظية: جرعة التحميل

(انظر الفصل 3)

حيث أن نصف العمر الحيوي للفينوباربيتال4 أيام. ربما يفترض أن التركيز البلاسمي بعد أربع ساعات من تناول الدواء ذات أهمية مشابهة لذروة التركيز البلاسمي. وبافتراض أن الجاهزية الحيوية 100٪ فإن:

الجرعة المتناولة = التركيز البلاسمي × حجم التوزع (V_d)

= 50 ملغ/ليتر × 40 ليتر

= 2000 ملغ

23 الكحول

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكوديناتية لتناول الإيثانول الحاد.
- تدوين التأثيرات السمية لتعاطي الإيثانول المزمن.
- وصف متلازمة الجنين الكحولي.
- وصف معالجة فرط الجرعة بالإيثانول.
- تلخيص المعالجة الفارماكولوجية لمتلازمة سحب الكحول والكحولية.
- وصف السمية والمعالجة في حالات الانسمام الحاد بالميثانول والميتلين غليكول.

تعلم التعاريف التالية

جدول 23-1: التعاريف

المصطلح	التعريف
الكحولية	شعور قهري أو إلزامي لتناول الإيثانول
الاعتماد النفسي والفيزيولوجي	حالة تنجم عن حرمان تعاطي الدواء وينجم عنها قلق شديد (اعتماد نفسي) وأعراض فيزيائية (اعتماد فيزيائي)
التحمل والتحمل المتصالب	حالة من التكيف مع الدواء ينجم عنها تناقص التأثيرات المرجوة بنفس الجرعة المعطاة، التحمل المتصالب هو تطور تحمل لدواء ثاني نتيجة التعرض للدواء الأول
الانسمام الحاد بالإيثانول	أعراض وعلامات تناول حاد لكميات كبيرة من الإيثانول (انظر النص)
متلازمة سحب الكحول	تنشأ هذه المتلازمة نتيجة حرمان الشخص الذي أصبح لديه اعتماد فيزيائي
متلازمة الجنين الكحولي	عبارة عن متلازمة ذات تأثيرات مشوهة ناجمة عن الإيثانول المتناول من قبل الأم الحامل (انظر النص)
متلازمة ويرنيكه كورساكوف	تخرب النورونات الدماغية ينجم عن نقص التيامين الحاد، تحدث بشكل شائع في الكحولية (انظر النص)

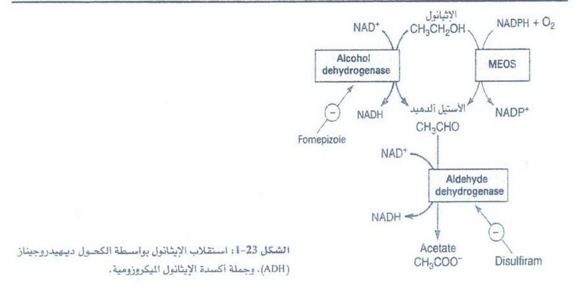
المفاهيم

الإيثانول، دواء منوم مركن، وهو الكحول الأكثر أهمية من الناحية الفارماكولوجية. له بعض التطبيقات العلاجية الطبية، ولكن إساءة استعماله كدواء منعش مسؤول عن أغلب المشاكل الطبية والاجتماعية الاقتصادية. ومن مركبات الكحولية الهامة أيضاً من ناحية السمية الميثانول والإيتيل غليكول.

Ethanol

A. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص الإيثانول بعد تناوله بسرعة وبشكل كامل ثم يتوزع في غالبية أنسجة الجسم، ويعادل حجم توزعه حجم الماء الكلي (0.5-0.7 ل/كغ). جملتين إنزيميتين مسؤولتين عن استقلاب الإيثانول إلى الأستيل ألوهيد (شكل 23-1).

1. **ديهيدروجيناز الكحول (ADH):** عبارة عن أنزيم خلوي معتمد على الـ NDA، يتواجد بشكل أساسي في الكبد والهضم يعمل على استقلاب الجرعات القليلة إلى المتوسطة من الإيثانول. بسبب التزويد المحدود من مساعد الأنزيم NDA، يتبع التفاعل من الحرائك نموذج صفر التي ينجم عنها سعة ثابتة من استقلاب الإيثانول 7-10 غرام/ساعة. في حال الاستعمال المزمن للإيثانول تظهر حاجة لـ NAD من أجل استقلاب الإيثانول الذي قد يسبب عوز مساعد الأنزيم ليقوم بوظائفه الاستقلابية الطبيعية.



الشكل 23-1: استقلاب الإيثانول بواسطة الكحول ديهيدروجيناز (ADH). وجملة أكسدة الإيثانول الميكروزومية.

إن الاستقلاب الهضمي للإيثانول يكون منخفضاً عند النساء مما هو عند الرجال

2. **جملة أكسدة الإيثانول الميكروزومية (MEOS):** إن مستويات الإيثانول الدموية التي تكون أقل من 100 ملغ/دل. تساهم فيها الميكروزومات الكبدية ذات الوظيفة التأكسدية المختلطة في الاستقلاب القليل للإيثانول. تزداد فعالية MEOS في حال التعرض المزمن للإيثانول أو العوامل المحرضة مثل الباربيتورات، وهذه الزيادة قد تكون مسؤولة جزئياً عن تطور التحمل.

يتشكل الأستيل ألدهيد من أكسدة الإيثانول ومن ثم يستقلب بسرعة إلى acetate بواسطة أنزيم ألدهيدديهيدروجيناز (ADH)، والذي هو أنزيم متقدري موجود في الكبد والعديد من النسج الأخرى. يتثبط أنزيم ألدهيدديهيدروجيناز بواسطة **disulfiram**، وبأدوية أخرى تشمل Metronidazol وخافضات سكر الدم الفموية وبعض السيفالوسبورينات. بعض الأشخاص المنحدرين من السلالة الآسيوية مصابين بعوز أنزيم ديهيدوجيناز ألدهيد ربما يعانون من توهج نتيجة تراكم الأستيل ألدهيد بعد تناول كمية قليلة من الإيثانول.

B. التأثيرات الحادة:

1. **الجملة العصبية المركزية:** تشمل التأثيرات الرئيسية الحادة للإيثانول على CNS كلاً من التركين، نقص التثبيط. ضعف المحاكمة، تداخل وعدم وضوح الكلام وهزع. يعتقد أن القدرة على قيادة السيارة تضعف عندما يكون تركيز الإيثانول ما بين 60–80 ملغ/دل. تترافق المستويات الدموية 120–160 ملغ/دل عادة مع السُكر الواضح 100٪. إن مستويات الإيثانول الأكثر من 300 ملغ/دل قد تؤدي إلى فقدان الوعي، والتخدير والسبات وأحياناً تثبيط تنفسي وقلبي مميت. يعتبر المستويات الدموية >500 ملغ/دل مميتة إن التعاطي المزمن للكحول يكون فيها الشخص ذو وظيفة طبيعية مع مستويات دموية أعلى مما هو عليه عند الأشخاص الذين يشربون أحياناً. يحدث تثبيط تآزري للجملة العصبية المركزية عند ترافقه مع المنومات المركنة والفينوتيازين ومثبطات الكآبة ثلاثية الحلقة.

الآلية الجزيئية المستبطنة لتأثير الإيثانول المركب على الجملة العصبية المركزية ليس مفهوم بشكل كامل. لم تحدد بعد مستقبلات نوعية للإيثانول، ولكن يبدو أن الإيثانول يسهل تأثير الغابا على مستقبلات $GABA_A$ ويثبط القدرة على تفعيل مستقبلات الغلوتامات NMDA (N– متيل D– اسبرتات). ويقترح أن الكحول يسبب فقدان الذاكرة (عتمات) نتيجة آلية التأثير الأخيرة.

2. **الأجهزة العضوية الأخرى:** إن الإيثانول حتى بتراكيزه الدموية القليلة، يثبط بشكل هام القلب ويرخي العضلات الملساء الوعائية الذي يؤدي إلى توسع وعائي، وأحياناً إلى هبوط ضغط شرياني ملحوظ. يرخي الإيثانول عضلة الرحم ويعزز التأثيرات الخافضة لسكر الدم لمركبات السلفونيل يوريا وله تأثيرات مضادة للصفيحات الدموية مثل الأسبرين.

C. التأثيرات المزمن:

1. **التحمل والاعتماد:** يحدث التحمل بشكل رئيس نتيجة تكيف CNS ولكن ربما ينجم جزئياً عن زيادة نسبة استقلاب الإيثانول. وهناك تحمل متصالب مع الأدوية المنومة المركنة الأخرى. إن كلاً من الاعتماد النفسي والفيزيائي يكون بشكل ملحوظ، والأخير يتظاهر بمتلازمة السحب التي تحدث عند المستعمل المزمن الذي توقف فجأة عن تناول الإيثانول.

2. **الكبد:** ينقص استحداث الغلوكوز وهبوط سكر الدم وتراكم الدسم كل ذلك قد يكون ناجماً عن نضوب NAD. قد يساهم العوز الغذائي في هذه التأثيرات. تحدث نقص وظيفة الكبد المتطورة مع التهاب الكبد والتشمع. إن سوء وظيفة الكبد هي غالباً أكثر شدة عند النساء منها عند الرجال، وربما يكون ذلك ناجماً عن تراكيز الكحول العالية في الكبد عند النساء قد يحرض الكحول على زيادة فعالية الميكروزومات الكبدية للأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدواء. هناك شكلاً من السيتوكروم P450 يتحرض بالإيثانول مسؤول عن تحويل الـ acetaminophen لمستقلب سام للكبد.

3. **الجهاز الهضمي:** يحدث الاستعمال المزمن الشديد للإيثانول تخرش، التهاب، نزف، وخشكريشة في جدار الهضم وقد يحدث عوز أمتصاص ويفاقم من العوز الغذائي.

4. **الجهاز العصبي المركزي:** اعتلال الأعصاب المحيطي هو من الشذوذات العصبية الأكثر شيوعاً في الكحولية المزمنة. وبشكل نادر عوز التيامين. والذي يؤدي مع استعمال الإيثانول إلى متلازمة **كورساكوف** ورنيكه، والتي تتميز بالهزع والتخليط، وشكل العضلات خارج العينية ويعتبر إعطاء التيامين حقناً ضروري للوقاية من اعتلال الدماغ الدائم.

5. **الجهاز الغدي:** تثدي، ضمور خصية، احتباس أملاح كل ذلك قد يحدث نتيجة تبدل استقلاب الستروئيدات في حال تشمع الكبد.

6. **الجهاز القلبي الوعائي:** يترافق لاستعمال الزائد للإيثانول مع ازدياد حدوث ارتفاع الضغط الشرياني، فقر الدم، احتشاء العضلة القلبية ولكن تناول كميات معتدلة من الإيثانول (10-15 غ/ملم) ربما يحمي من مرض القلب الإكليلي
7. **متلازمة الجنين الكحولي:** يترافق استعمال الكحول أثناء الحمل مع تأثيرات مشوهة والتي تشمل تأخر عقلي (أكثر شيوعاً) نقص النمو وصغر حجم الرأس، وعدم تطور منطقة الوجه. تترافق غالباً الشذوذات الوجهية مع الاستهلاك الكبير من الكحول في الثلث الأول من الحمل.
8. **التنشؤ:** لا يعتبر الإيثانول مسرطن بدئي، ولكن استعماله المزمن يترافق مع ازدياد حدوث الأمراض التنشؤية والتي تشمل سرطان الثدي.

> **مهارة حفظية: نصف العمر الاطراحي**
> **(انظر الفصل1)**
>
> **قمت بالبحث الواسع عن مصادر المعلومات الدوائية، ولم تجد معلومات حول نصف العمر الإطراحي للإيثانول، هل تستطيع شرح لماذا هذه الحالة؟** *أجوبة المهارة الحفظية في نهاية هذا الفصل.*

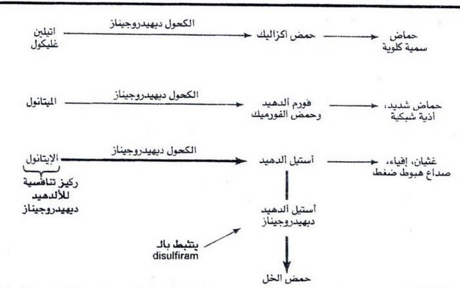
D. معالجة الكحولية الحادة والمزمنة:

1. **تثبيط الجملة العصبية الزائد:** يتم تدبير التسمم الناجم عن تناول حاد للإيثانول بالمحافظة على العلامات الحيوية والوقاية من الاستنشاق والتالي للإقياء. إعطاء الدكستروز وريدي. ويوصف التيامين للوقاية من متلازمة كورساكوف ورنيكه، وربما أيضاً يحتاج إلى تصحيح اضطراب الشوارد.
2. **متلازمة سحب الكحول:** في حال المستعمل المزمن للإيثانول، يمكن أن يسبب إيقاف تناوله إلى متلازمة السحب التي تتميز بالأرق والرجفان والقلق وفي الحالات الشديدة هذيان ارتعاشي (DTs) واختلاجات مهددة للحياة. تشمل التأثيرات المحيطية غثيان وإقياء وإسهال واضطراب نظم قلبي. يتم تدبير متلازمة الانقطاع بإعطاء التيامين، وتصحيح اضطراب الشوارد، والمنومات المركنة الطويلة لتأثير (مثل Chlordiazepoxide والـ Diazepam) مع تناقص تدريجي للجرعة. والحالة الشديدة من السحب قد تنقص باستعمال الكلونيدين والبروبرانولول.
3. **معالجة الكحولية:** تعتبر الكحولية مشكلة معقدة اجتماعية طبية، تتميز بنسبة نكس عالية. يستعمل مثبط ألدهيدديهيدروجيناز disulfiram كعلاج إضافي في بعض البرامج العلاجية. في حال تناول الإيثانول من قبل مريض يتناول disulfiram يحدث تراكم الدهيدديهيدروجيناز فيسبب الغثيان، الصداع، توهج وهبوط ضغط شرياني (الشكل 23-1). يبدو أن العديد من النواقل العصبية المركزية مستهدفة للأدوية التي تنقص من مدة الكحولية. لقد ثبتت فعالية الماكس الأفيوني naltrexone كعلاج مفيد في هذا السياق، من خلال قدرته على إنقاص تأثيرات الببتيدات الأفيونية الداخلية المنشأ في الدماغ. وقد يفيد عند بعض المرضى إعطاء مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية (مثل Fluoxetine) حيث تزيد من فعالية السيروتونين في الجملة العصبية المركزية.

مركبات كحولية أخرى:

A. **Methanol:** يستعمل الميثانول (الكحول الخشبي) أحياناً من قبل الكحولين عندما لا يستطيع هؤلاء الحصول على الإيثانول وهو مستعمل من قبل منظفي زجاج السيارات والملبات الساخنة. ربما يشمل الانسمام بالميثانول لوحدة سوء وظيفة بصرية، اضطراب هضمي، ضيق نفس نقص الوعي والسبات. يستقلب الميثانول إلى الفورم الدهيد وحمض الفورميك الذي يمكن أن يسبب احمضاض شديد وأذية شبكية العين والعمى. يمكن تأخير تشكل الفورم ألدهيد بالإعطاء العاجل للإيثانول وريدياً، الذي يؤثر كركيزة مفضلة للكحول ديهيدروجيناز ويثبط بشكل تنافسي أكسدة الميثانول (الشكل 23-2).

B. **Ethylene Glycol:** يؤدي التعرض الصناعي للإيثلين غليكول (بالاستنشاق أو الامتصاص الجلدي) أو بالتناول الذاتي (مثل شرب منتجات مضادات التجمد) إلى احمضاض شديد وأذية كلوية ناجمة عن استقلاب الإيثلين غليكول إلى حمض الاكزاليك. إن المعالجة المبكرة بإعطاء الايثانول قد تبطء تشكل هذا المستقلب السام من خلال التنافس على الأكسدة بالكحول ديهيدروجيناز. يتثبط الكحول ديهيدروجيناز أيضاً بالـ **Fomepizole**، وهو دواء يستعمل كترياق في حال التسمم بالإيثلين غليكول، بسبب تثبيط أقل للجملة العصبية المركزية مما يسببه الإيثانول.



الشكل 23-2:أكسدة المركبات الكحولية بواسطة الكحول ديهيدروجيناز مما يؤدي لتشكل مستقلبات خطيرة تسبب انسمامات خطيرة. يفضل الإيثانول كركيزة لـ ADH. ويستعمل في حالات التسمم بالميثانول والإيثلين غليكول ليبطء من تشكل المستقلبات السامة لهذه المركبات الكحولية. يتأكسد الأستيل ألدهيد بسرعة المتشكل من الإيثانول بواسطة ADH ما عدا في حالة وجود disulfiram.

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات لهذه العبارات. اختر جواب واحد فقط أو متمم للجملة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من التأثيرات التالية أكثر احتمالاً بعد التناول الحاد للإيثانول وتنجم عن مستويات دموية 80 مغ/دل؟
   (A) تشمع الكبد
   (B) ارتفاع ضغط شرياني
   (C) ازدياد فعالية الأنزيمات الميكروزومية الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
   (D) ارتخاء العضلات الملساء الرحمية
   (E) متلازمة كورساكوف ورنيكه

2. رجل عمره 42 عاماً، ذو قصة كحولية أحضر إلى غرفة الإسعاف بحالة هذيان وتخليط. كان لديه هزع جذعي وشلل العضلات العينية. فإن الدواء السريع التأثير الأكثر ملاءمة لأن يعطى له هو:
   (A) Chlordiazepoxide
   (B) Disufiram
   (C) Folic aelid
   (D) Lorazepam
   (E) Thiamne

3. أي من العبارات التالية حول المصير الحيوي للإيثانول هو صحيح؟
   (A) يمتص الإيثانول في جميع مستويات الجهاز الهضمي
   (B) إن حمض الأستيك هو المركب البدئي لاستقلاب الإيثانول
   (C) بعد إعطاء الجرعة الوريدية من الإيثانول، فإن تراكيزه البلاسمية هي أقل عند النساء مما هو عند الرجال
   (D) إن إطراح الإيثانول تتبع الحرائك نموذج صفر.
   (E) يعرض أنزيم الكحول ديهيدروجيناز تغايراً وراثياً.

4. طالب في الصف الأول الجامعي (وزنه 70 كغ) حضر حفلة الكلية وتناول كمية من الكحول بشكل سريع وصلت لتركيز دموي 5 ملغ/دل. بافتراض بأن هذا الطالب ليس لديه فرصة لتطوير التحمل تجاه الإيثانول. فأفضل ما توصف حالته الحالية:
   (A) كفاءة وتنبه لقيادة السيارة
   (B) سكران قليلاً
   (C) تركين وزيادة التفاعل مع الزمن
   (D) قادر على المشي ولكن ليس على خط مستقيم
   (E) سبات وموت وشيك

5. إن الاستهلاك النظامي لكأس أو اثنين من العرق (المشروب) كل يوم مع الوجبات الطعامية ينقص خطورة:
(A) السرطان
(B) مرض القلب الإكليلي
(C) التهاب المعدة
(D) الاعتماد النفسي
(E) التهاب الكبد الفيروسي

العبارات: 6-7: مريض في متوسط العمر مشرد (بدون مأوى) حضر إلى الإسعاف بحالة تسمم. لاحظت بأنه غير مثبط سلوكياً ومشاكس فظ. أخبرك بأنه تناول حديثاً pint (480 مل) من سائل ذو لون أحمر كان يستعمله صديقه لرفع المزاج. اشتكى من اضطراب الرؤيا وأنه يرى عصفة ثلجية وتشبه رائحة تنفسه الفورم ألدهيد.

6. السبب الأكثر احتمالاً لتسمم هذا المريض هو تناول:
(A) Ethanol
(B) Ethylone glycol
(C) Isopropanol
(D) Hexane
(E) Methanol

7. تدبيرك لهذا المريض أقل احتمالاً أن يتضمن الآتي:
(A) تدبير الطرق الهوائية والتنفسية في حال الحاجة
(B) إعطاء الفحم الفعال
(C) إعطاء البيكربونات لمعاكسة الاحمضاض الاستقلابي
(D) إعطاء الإيثانول قبل إثبات التشخيص المخبري
(E) البدء بإجراءات التحال

8. إن الاستعمال المزمن للإيثانول قد يزيد:
(A) الكحول ديهيدروجيناز
(B) ألدهيد ديهيدروجنيناز
(C) فعالية أنزيمات الأكسدة الميكروزومية للإيثانول
(D) (MAO) مونو أمينو أكسيداز
(E) NADH ديهيدروجيناز

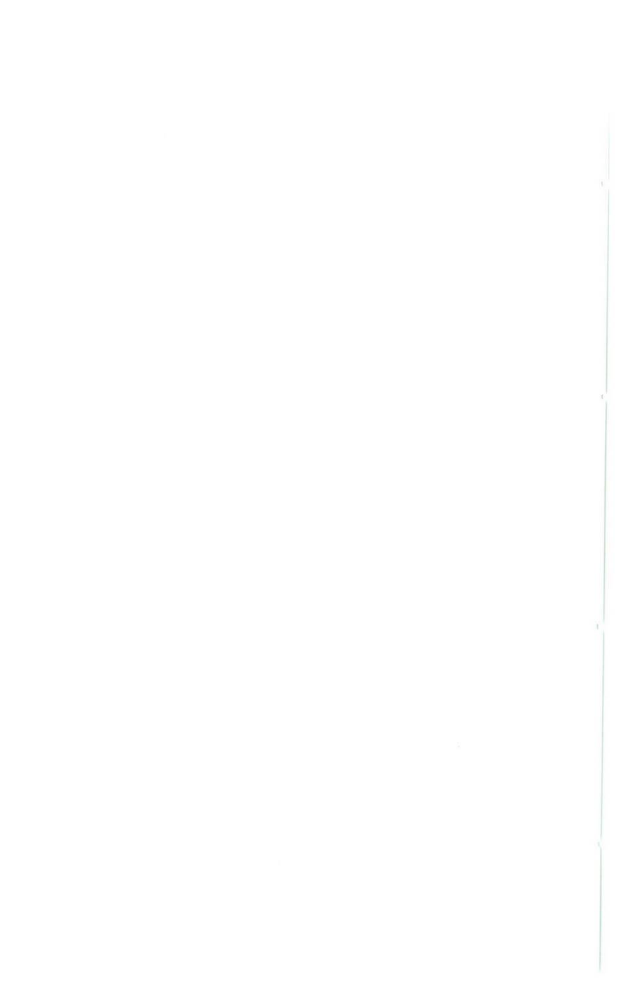
العبارات 9-10: رجل عمره 40 عاماً يتناول ما يعادل بانيت ونصف (~ بقريباً 620 مل) من الويسكي في اليوم لمدة خمسة سنوات، وقد استجابة منه لإيقاف تناول الكحول المفاجئ. وخلال بضع ساعات أصبح قلق ومثار مع علامات فرط إثارة ذاتية. في اليوم التالي تعرض لرجفان اليدين وإهلاس مع إهلاسات بصرية. أحضر إلى غرفة الإسعاف في مشفى كلية عند وصلت الأعراض لحدوث الاختلاجات.

9. أي من العبارات التالية حول حالة وتدبير هذا المريض صحيحة:
(A) يجب إعطاء Chlorpromazene لتركين المريض
(B) يعتبر الرجفان الارتعاشي هو التشخيص الملاءم لحالته
(C) إعطاء التيامين وريدياً سوف يعاكس العلامات
(D) إن إعطاء buspirone فموياً سوف يخفف من علامات السحب في الاعتماد الكحولي
(E) يجب وصف Naltrexone وريدياً مباشرة

10. ما هي العبارة الصحيحة حول متابعة وتدبير الاستعمال المزمن للكحول عند هذا المريض؟
(A) إن التغذية الكافية سوف تقي بشكل تام من أذية الأجهزة العضوية في حالة إساءة استعمال الكحول
(B) بسبب جنسه، فهو أكثر استعداد لسوء وظيفة الكبد من الأنثى في نفس الحالة
(C) لإزالة السمية، قد ينقص استعمال Naltrexlone من الجاذبية تجاه الكحول
(D) الهدف الأكثر أهمية في سحب الكحول هو الوقاية من التثبيط التنفسي
(E) متلازمة كورساكوف ورينكه التي تحدث في إساءة استعمال الكحول تنجم عن عوز حمض الفوليك

11. إن الإساءة المزمنة في استعمال الكحول تهيأ لأذية كبدية تالية لفرط جرعة acetaminophen لأن الإيثانول:
(A) يحصر استقلاب acetaminophen
(B) يسبب عوز التيامين
(C) يزيح acetaminophen من بروتينات البلاسما
(D) يحرض أنزيمات الاستقلاب الدوائية الكبدية
(E) يثبط التصفية الكلوية acetaminophen





12. تنقص فعالية هذا الأنزيمات بشكل نوعي في متلازمة كورساكوف ورينكه

(A) الكحول ديهيدروجيناز

(B) السيتوكروم P450

(C) الحمض الأميني aromatic– L ديكاربوكسيلاز

(D) NADH ديهيدروجيناز

(E) بيروفات ديهيدروجيناز

الإجابات

1. التركيز في هذا السؤال على كلمة حاد (acute). الجرعة الحادة من الإيثانول ترخي كلاً من الأوعية والعضلات الملساء. قد تسبب التوسع الوعائي وبالجرعات العالية قد تسبب هبوط ضغط شرياني. لا يرتفع الضغط الشرياني بشدة على الرغم من أن الاستعمال المزمن للكحول هو عامل خطورة لارتفاع الضغط الشرياني. يكون تأثير الإيثانول على الرحم بالحالة للمخاض. التأثيرات الأخرى المدونة تترافق مع الاستعمال المزمن للإيثانول. الجواب (D).

2. هذا المريض لديه أعراض اعتلال الدماغ لورينكه، وتشمل الهذيان، اضطراب المشية وشلل في العضلات الخارجية للعين. تنجم هذه الحالة عوز التيامين ولكنها نادرة المشاهدة في غياب الكحولية. الجواب (E).

3. يمتص الإيثانول في جميع مستويات الأنبوب الهضمي. إن الأستيل ألدهيد هو المركب الاستقلابي البدئي للإيثانول. لا يوجد اختلاف بين النساء والرجال في المستويات البلاسمية للإيثانول بعد إعطاءه وريدياً. النساء تكون لديها مستويات أعلى من الرجال عند إعطاءه عن طريق الفم، وربما ينجم ذلك عن أن النساء لديهن فعالية أنزيمية قليلة للكحول ديهيدروجيناز المعدي. من الخصائص المميزة للمصير الحيوي للإيثانول بأنه يطرح بالاستقلاب من النموذج الحرائكي صفر. بعض الأفراد من أصل أسيوي لديهم عوز أنزيم ألدهيد ديهيدروجيناز (ADH) وربما يعانون من تفاعل شبيه بالديسلفيرام بالجرعات القليلة من الإيثانول. الجواب (A).

4. يعادل مستوى الإيثانول الدموي عند هذا الشخص 500 ملغ/دل وهي غالباً مميتة. يمكن حساب كمية الإيثانول المتناولة من وجود المنتج في البلاسما وحجم توزعه (0.5–0.7 ل/كغ). في هذه الحالة، تناول هذا الشاب 200 غرام من الإيثانول. وهي تعادل أكثر من 20 أو نصة من السائل (550 مل) من المشروب الروحي المقطر. الجواب (E).

5. مقارنة مع المتوقفين عن شرب الكحول، فإن الأشخاص الذين يستهلكون كميات نظامية من الإيثانول (يشربون مرة أو مرتين باليوم) قد تبين أنه لديهم نقص خطورة مرض الشريان الإكليلي. والاستعمال المزمن للإيثانول هو عامل خطورة في اعتبارات أخرى مدونة. الجواب (B).

6. إن عدم التثبيط السلوكي هي من الملامح المبكرة للانسمام وينجم عن الإيثانول وأكثر المشروبات الكحولية ولكن لا ينجم عن تناول المحلول المذيب hexane، سوء الوظيفة العينية والتي تشمل الرأرأة رؤيا مضاعفة هي أيضاً شائعة في التسمم بالكحول، ولكن الشكاية من ظهور بقع بيضاء مفاجئة في الرؤيا أو عاصفة الثلج تقترح التسمم بالميثانول. في بعض الحالات. فإن رائحة الفورم ألدهيد تكون موجودة في تنفس المريض. يجب تقييم مستوى المانيتول في الدم عند هذا المريض حالما أمكن ذلك. الجواب (E).

7. في كل حالات التسمم من الأهمية بمكان تقييم وجود كفاية تنفسية. قد يحتاج إلى البيكربونات لمعالجة الاحمضاض الاستقلابي. عند المرضى الذين لديهم شك بالتسمم بالمانيتول، غالباً ما يعطوا الإيثانول (10٪) وريدياً قبل التشخيص المخبري وذلك لحصر تشكل المنتجات السامة من مستقلب الميثانول المحفز لـ ADH. زيادة مستويات الميثانول كما هو فوق 50 ملغ/دل يعتبر استطباب مطلق للتحال الدموي. لا يرتبط الفحم الفعال مع المركبات الكحولية. الجواب (B).

8. الجملة الأنزيمية المؤكسدة للإيثانول (MEOS) تصبح هامة في استقلاب الإيثانول عند يتجاوز تركيزه الدموي 100 ملغ/دل. يزيد التعرض المزمن للإيثانول من فعالية MEOS وهذا قد يساهم في التحمل الاستقلابي. لا تتبدل فعالية الأنزيمات الأخرى المسؤولة عن استقلاب الإيثانول في الاستعمال المزمن له. يحرض الإيثانول تشكل أنواع معينة من السيتوكروم P450 إذا أستعمل بشكل نظامي. الجواب (C).

9. يعاني المريض من أعراض متلازمة السحب الناجمة عن الاعتماد الفيزيائي للإيثانول. قد تكون الاختلاجات محتملة. ومن غير الملائم تركين المريض بالفينوتيازينات مثل كلوربرومازين. يعطى التيامين عادة لمعاكسة أعراض متلازمة كورساكوف ورينكه ولكن لا يخفف أعراض متلازمة السحب. لا يمتلك buspirone وnaltrexone قيمة في التدبير العاجل لمتلازمة سحب الكحول. يشتكي المريض بالفعل من هذيان ارتعاشي. الجواب (B).

10. إن الانتباه للحاجات الغذائية لا يحمي بشكل كامل من أذية الأجهزة العضوية التي تحدث في سياق الإساءة المزمنة لاستعمال للكحول. إن الإناث أكثر استعداد للانسمام الكبدي من الذكور، والتثبيط التنفسي هو عرض من فرط جرعة الإيثانول وليس سحبه. وإن naltrexone هو معاكس للمستقبل الإفيوني. وقد يكون ذو قيمة عند بعض المرضى لإنقاصه شدة الحاجة والجاذبية تجاه الإيثانول. الجواب (C).

11. يسبب الاستعمال المزمن للإيثانول تحريض الأنزيمات السيتوكروم P450 المسؤولة عن تحويل acetaminophen إلى مستقلب سام. هذا يفسر زيادة السمية الكبدية للمركبات الكحولية عند تناول جرعة مفرطة من acetaminophen. الجواب (D).

12. يلعب أنزيم بيروفات ديهيدروجيناز دوراً هاماً في استقلاب القدرة ليعطي ATP، مستعملاً التيامين بيروفوسفات كعامل مساعد في هذا التفاعل. في حال عوز التيامين، تنقص فعالية بيروفات ديهيدروجيناز مضعفة بذلك تشكل ATP. الجواب (E).

جواب مهارة الحفظية: نصف العمر الحيوي الإطراحي

(انظر الفصل 1)

سوف لن تعطي مصادر المعلومات الدوائية بيانات عن نصف العمر الاطراحي للإيثانول، لأن هذه الحالة من الدواء ليست ثابتة. إن استقلاب الإيثانول يتبع الحرائك نموذج صفر لأن الدواء يستقلب بنسبة ثابتة دون أن يتأثر بتركيزه الدموي (انظر الفصل 3). العلامة الحرائكية بين نصف العمر الاطراحي، حجم التوزع والتصفية تعطى كالآتي:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

هذه العلاقة ليست ممكنة التطبيق في حالة الإيثانول. نسبة استقلابه ثابتة ولكن تصفيته تتناقص مع ازدياد مستواه في الدم. يتبع اللغارتيم الحسابي للمستوى الدموي للإيثانول مقابل الزمن خط مستقيم (ليس تناقص أسي).

24 الأدوية المضادة للصرع

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين الأدوية الرئيسة في الصرع الجزئي، المعمم المقوي الارتجاجي، الغيبوبية،الارتجاجي العضلي والحالة الصرعية.
- تحديد آليات تأثير الأدوية المضادة للصرع.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثير غير المرغوبة الرئيسة للأدوية المضادة للصرع.

• تحديد الأدوية المضادة للصرع الجديدة وخصائصها الهامة.
• وصف العوامل التي يجب اعتبارها عند ضبط جرعة الدواء المضاد للصرع.

تعلم التعاريف التالية

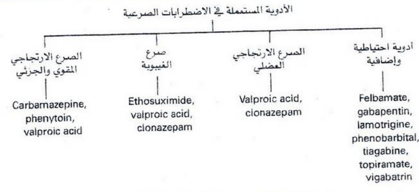
الجدول 24-1: تعاريف حالات الصرع.

المصطلح	التعريف
الصرع	حوادث محدودة من سوء وظيفة الدماغ تنجم من انفراغ شحنات شاذة من العصبونات الدماغية
الصرع الجزئي البسيط	يحافظ على الوعي، تظاهرات مختلفة من الرقص الاختلاجي، تشوش حسي، أعراض نفسية (تنبه الإدراك الحسي إهلاسات توهجات، تغيرات وجدانية) وسوء الوظيفة الذاتية
الصرع الجزئي المركب	يسبق بضعف الوعي، ويترافق أو يتبع بأعراض نفسية
الصرع المقوي الارتجاجي المعمم	طور مقوي (أقل من 1 دقيقة) يشتمل على فقدان وعي مفاجئ، صلابة عضلية، وتوقف تنفس، طور ارتجاجي (2-3دقيقة) يشتمل على نفضات عضلات الجسم مع عض على اللسان أو الشفة، مع سلسل بولي أو برازي (يدعى سابقاً الداء الكبير)
صرع الغيبوبية المعممة	ضعف الوعي (ذو بدء مفاجئ غالباً وقصير) مع سلوك تلقائي. فقد مقوية الوضعية، سلسل بولي، تبدأ بالطفولة (يدعى سابقاً بالداء الصغير) وغالباً يتوقف بعمر 20 عاماً
الحالة الصرعية	سلسلة من النوب الصرعية (عادة ارتجاجية عضلية) دون عودة الوعي بين الهجمات، وهي حالة اسعافية مهددة للحياة
الصرع الارتجاجي العضلي	نفضات عضلية ارتجاجية مفردة أو متعددة

مفاهيم

A. **تصنيف:** يتكون الصرع من مجموعة من المتلازمات المزمنة التي تشمل الصرع المتكرر مثل فترات محددة من انفراغ شحنات شاذة من العصبونات الدماغية (انظر الجدول 24-1). تتشابه العديد من الأدوية المضادة للصرع بالبنية والتي تشمل **hydantoin** (مثل Phenytoin)، **barbiturates** (مثل الـ Phenobarbital)، و**succinimide** (مثل ethosuximide). هناك عدة مجموعات غير متشابهة وتضم مركبان من ثلاثية الحلقة: **carbamazepine** و**oxcarbazepine**، **Valproic acid**، حمض الكاربوكسيليك، **benzodiazepines** (مثل Diazepam. clonazepam)، **felbamate**: acarbanlate، مشتقات الغابا (مثل gabapentin, Vigabantin)، **lamotrigine**، فنيل تريزين و **topiramate** وهو مركب وحيد السكاريد. إن مجموعات الأدوية المضادة للصرع ذات اصطفائية في تأثيراتها العلاجية حسب نوع الحالة الصرعية.

B. **الحرائك الفارماكولوجية:** تستعمل الأدوية المضادة للصرع بشكل عام لفترات طويلة من الزمن، ومن المهم الأخذ بالاعتبار حرائكها الفارماكولوجية وذلك لتفادي السمية والتداخلات الدوائية. إن قياس التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية (مثل Phenytoin) والتصفية عند بعض الأفراد المرضى فقد يكون من الضروري لتحقيق



الشكل 24-1: مجموعات الأدوية المضادة للصرع.

المعالجة المثالية. تمتص الأدوية المضادة للصرع بشكل عام بشكل جيد عن طريق الفم وهي ذات جاهزية حيوية جيدة. تستقلب غالبيتها بواسطة الأنزيمات الكبدية، وفي بعض الحالات (مثل Primidone وTrimethadone) تتشكل مستقلبات فعالة.

يعتبر التداخل على مستوى الحرائك الفارماكولوجية شائع الحدوث في هذه المجموعة من الأدوية. يتواجد أدوية تثبط استقلاب الأدوية الصرعية أو تزيحها من الارتباط مع بروتينات البلاسما، مما يؤدي لازدياد التراكيز البلاسمية للأدوية المضادة للصرع وقد تصل إلى مستويات سمية. ولكن أيضاً هناك أدوية تحرض الأنزيمات الاستقلابية الدوائية الكبدية (مثل rifampin) قد ينجم عن مشاركته تراكيز بلاسمية للأدوية المضادة للصرع غير كافية للسيطرة على النوب الصرعية.

1. **Phenytoin**: تختلف الجاهزية الحيوية الفينتوئين عند إعطاءه فموياً بسبب اختلاف الاستقلاب بالعبور الأولي. استقلاب الفينتوئين غير خطي، تتبدل الحرائك الاطراحية من حرائك النمط الأول إلى حرائك النمط صفر عند إعطاءه بجرعات متوسطة إلى عالية. يرتبط الدواء بشدة ببروتينات البلاسما (89-97٪)، والمستويات الحرة (غير المرتبطة) من الفينتوئين تزداد بشكل عابر بالأدوية التي تنافسه على مواقع الارتباط (مثل sulfonamides وvalproic acid). يتعزز استقلاب الفينتوئين بوجود حاثات الاستقلاب الكبدي (مثل Phenobarbital وrifampin) ويتثبط استقلابه بأدوية أخرى (مثل Cimetidine وisoniazed).
Fosphenytoin هو عبارة عن طليعة دواء منحلة بالماء من الفينتوئين يستعمل عن الطريق الخلالي.
2. **Carbamazepine**: يحرض الكارمازبين تشكل الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء والتي بدورها تزيد استقلاب الدواء نفسه وقد تزيد تصفية العديد من الأدوية المضادة للصرع الأخرى. يمكن تثبيط الاستقلاب الكاربامازبين بواسطة أدوية أخرى (مثل Propoxyphene وvalproic acid).
3. **Valproic acid**: ينافس الفينتوئين على الارتباط ببروتينات البلاسما بالإضافة لأنه يثبط استقلاب الفينتوئين، الفينوباربيتال، واللا موترجين. يؤدي التحول الكبدي الحيوي لحمض الفالبروات إلى تشكل مستقلب سام للخلية الكبدية.
4. **أدوية جديدة**: Gabapentin وvigabatrin يطرحان عن طريق الكلية بشكل كبير دون تبدل. Lamotrigine يطرح عن طريق الارتباط بالحمض الغليكوروني: Topiramate: يخضع للاستقلاب الكبد والاطراح البولي.

C. **آليات التأثير**: إن التأثير العام للأدوية المضادة للصرع هو تثبيط كمونات العمل المتكررة في البؤر الصرعية الدماغية. تختلف الآليات المتبعة لتحقيق ذلك. بعض الأدوية تمتلك آليات متعددة قد تساهم في فعاليتها كمضادة للصرع. بعض الآليات المعروفة موصوفة أدناه.

1. **حصر أقنية الصوديوم**: إن كلاً من phenytoin، Carbamazepine وlamotrigine ضمن التراكيز العلاجية تحصر أقنية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج في الأغشية العصبية. يعتمد هذا التأثير على معدل السرعة (مثل اعتماده على تواتر انفراغ الشحنات العصبية) ويؤدي إلى تعطيل قناة الصوديوم الشاردية وفترة العصيات العصبية. يمتلك الـ Phenobarbital وvalproic acid تأثير مشابهة عند إعطاءهما جرعات عالية.
2. **مواقع التأثير المرتبطة بالـ GABA**: كما وصف في الفصل 22، تتداخل البنزوديازبينات مع مستقبلات نوعية على مركب الجزيئي الكبير قناة الكلور الشاردية. مستقبل $GABA_A$. بتواجد البنزوديازبينات يزداد *تواتر* فتح أقنية الكلور وبالتالي تسهل هذه الأدوية التأثير التثبيطي للغابا. يسهل الفينوباربيتال والباربيتورات الأخرى التأثيرات التثبيطية للغابا ولكنها تتدخل مع مستقبلات مختلفة في قناة الكلور الشاردية مما ينجم عنه زيادة *مدة* فتح قناة الكلور الشاردية.
إن أنزيم الغابا ترانس أميناز هو أنزيم هام مسؤول عن إنهاء تأثير الغابا. يتعطل هذا الأنزيم بشكل غير عكوسي بالتراكيز البلاسمية العلاجية لـ vigabatrine ويمكن أن يتثبط بالتراكيز العالية من الـ Valproic acid. يفترض أن يعزز تثبيط الغابا ترانس أميناز تأثيرات الغابا في الأماكن المشبكية. يثبط الـ Tiagabine نواقل الغابا في النورنات والدبق العصبي. Gabapentin هو مشابه بنيوي للغابا، ولكن لا يفعل مستقبلات الغابا مباشرة وآلية تأثير كمضاد للصرع غير واضحة.
3. **حصر أقنية الكالسيوم**: يثبط الـ Ethosuximide أقنية الكالسيوم العابرة (Ttype). خاصة في العصبونات المهادية التي تعمل على استحداث انفراغ شحنات قشرية نظمية. وقد ذكر تأثير مشابه لـ Valproic acid.
4. **آليات أخرى**: بالإضافة لتأثير Valproc acid على أقنية الكالسيوم، فهي تعمل أيضاً على إحداث فرط استقطاب في الغشاء العصبي، وقد يكون ذلك ناجم عن تعزيز نفوذية أقنية البوتاسيوم. كذلك بالنسبة للفينوباربيتال هو يمتلك بالإضافة لتأثيره على أقنية الصوديوم فهو يؤثر كمعاكس لمستقبلات الغلوتامات. ويبدو أن topiramate يحصر أقنية الصوديوم ويعزز تأثيرات الغابا وربما يحصر مستقبلات الغلوتامات.

مهارة حفظية: تأثيرات الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي
(انظر الفصل 14)

1. أي من الآليات التالية للأدوية المضادة للصرع تمتلك نظرياً من حيث تأثيراتها فعالية مضادة لاضطراب النظم القلبي؟
2. هل تستطيع أن تتذكر الاستعمالات السريرية للأدوية المضادة للصرع في تدبير اضطراب النظم القلبي؟

جواب المهارة الحفظية موجود في نهاية الفصل.

D. **الاستعمال السريري:** إن تشخيص نوع الصرع ذو أهمية في إعطاء الدواء المضاد للصرع الأكثر ملاءمة (أو مشاركة دوائية). يعتمد اختيار الدواء على أسس مبنية على فعالية الدواء في الحالة الصرعية النوعية التي تم تشخيصها، الاستجابة السابقة للمريض، وتوقع سمية الدواء. قد تشمل المعالجة مشاركة دوائية، باتباع مبادئ إضافة أدوية معروفة التأثير إذا كانت الأدوية السابقة غير كافية.

1. **الصرع المعمم الارتجاجي القوي والصرع الجزئي:** يعتبر الـ valproic acid وcarbamazepine وphenytoin الأدوية المختارة في الصرع المعمم الارتجاجي القوي (الداء الكبير) وفي أغلب حالات الصرع الجزئي البسيط والمركب. يعتبر الفينوباربيتال (بريميدون) هو الدواء البديل عند البالغين ولكن لا يزال أيضاً الدواء الأساسي عند الرضع. ويعتبر الـ Lamotrigine أيضاً دواء بديل، ولكن فائدته محدودة بسبب تأثيراته السمية (انظر أدناه). وربما يستعمل Gabapentin كعلاج مساعد في الحالات المعندة. وقد تم الموافقة على استعمال Topiramate كمعالجة مساعدة مع العوامل الأخرى في الصرع الجزئي. قد يكون Vigabatrin أيضاً مغنياً كدواء احتياطي.
2. **صرع الغيبوبة:** تفضل الـ Ethosuximide وvalproic acid لأن تأثيراتهما المركنة قليلة. يستعمل الـ Ethosuximide في صرع الغيبوبة غير المختلط غالباً وذلك إذا تحمل المريض التأثيرات الجانبية الهضمية. ويفيد الـ valproic acid بشكل خاص عند المرضى بصرع الغيبوبة المرافق للصرع المعمم الارتجاجي القوي أو الصرع الارتجاجي العضلي. ويعتبر الكلونازيبام دواء بديل مؤثر ولكنه يحدث تركين وتحمل.
3. **المتلازمات العضلية الارتجاجية:** تعالج عادة المتلازمات الصرعية العضلية الارتجاجية بإعطاء Valproic acid، قد يفيد الكلونازيبام. ولكن الجرعات العالية المطلوبة منه تسبب نعاساً. وقد أظهرت التقارير أن Lamotrgine أيضاً يفيد في هذه المتلازمات عند الأطفال. استعمل الـ Felbamate كعلاج مساعد مع الأدوية الأساسية ولكنه يمتلك تأثيرات سمية دموية وكبدية.
4. **الحالة الصرعية:** يفيد الإعطاء الوريد للديازيبام أو اللورازيبام في إنهاء النوب والسيطرة لفترة قصيرة من الزمن. في المعالجة المديدة، يستعمل الفينيتوئين كونه أكثر فائدة وأقل تركيناً من البنزوديازيبينات أو الباربيتورات. ولكن قد يسبب الفينيتوئين سمية قلبية (قد تكون ناجمة عن محلوله بروبيلين غليكول)، وقد يكون fosphenytoin (المنحل بالماء) أكثر أماناً. وقد استعمل الفينوباربيتال في الحالة الصرعية أيضاً، خاصة عند الأطفال. في الحالات الصرعية الشديدة التي لا تستجيب لهذه التداخلات فقد يلجأ إلى التخدير العام.
5. **تشنج الرضيع:** يستعمل الحاثة القشرية أو الستروئيد القشرية بشكل شائع ولكنها قد تسبب تأثيرات كوشينغ الغير مرغوبة. البنزوديازيبينات ومضادات الاختلاجات الأخرى قد تستعمل ولكن فائدتها محدودة.
6. **استعمالات سريرية أخرى:** يفيد العديد من الأدوية المضادة للصرع في الاضطرابات الوجدانية ثنائية القطب ومنها: Valproic acid ، Phenytoin، Carbamazepine وgabpentin. يعتبر الكاربامازيبين الدواء المفضل في آلام العصب مثلثة التوائم. يمتلك gabapetin فعالية في الألم العصبي المنشأ، ومشابها للفينيتوئين قد يفيد في الشقيقة.

E. **السمية:** تترافق المعالجة المزمنة بالأدوية المضادة للصرع بتأثيرات سمية نوعية. وقد دونت في الجدول 24-2 التأثيرات السمية الأكثر أهمية.

1. **التأثير المشوه:** إن الأطفال المولودين من أمهات يتناولن أدوية مضادة الصرع لديهم زيادة خطورة الإصابة بالتشوهات الخلقية. تترافق عيوب الأنبوب العصبي (مثل الشوك المشقوق) مع استعمال Valproic acid، ويترافق الكاربامازيبين مع تشوهات وجهية قحفية والشوك المشقوق، ومتلازمة الجنين الهيدانتوئيني قد وصفت بعد استعمال الفينتوئين عن النساء الحوامل.
2. **الانسمام بفرط الجرعة:** إن غالبية الأدوية المضادة للصرع مثبطة للجملة العصبية المركزية. ومثبطة للتنفس عندما تعطى بجرعات زائدة. ومعالجة التسمم غالباً هي معالجة داعمة.

جدول 24-1: التأثيرات غير المرغوبة ومضاعفات استعمال الأدوية المضادة للصرع.

اسم الدواء	التأثير غير المرغوب
Benzodiazepines	تركين، تحمل، اعتماد
Calbamazepine	ازدواجية الرؤيا (شفع)، تحريض أنزيمي، خلل دموي، سنوه
Ethosuximicle	اضطراب هضمي، نعاس، صداع
Felbamate	فقر دم لا مصنع، سمية كبدية
Cabapentin	تركين، تغير سلوكي عند الأطفال، اضطراب حركي، قلة الكريات البيض
Lamotrigine	تركين، رنح، اضطرابات جلدية مهددة للحياة، انسمام دموي
Phenobarbital	تركين، تحريض أنزيمي، تحمل، اعتماد
Pheuytoin	رأرأة، ازدواجية الرؤيا، رنح، تركين، فرط تصنع لثة، شعرانية، فقر دم، تحريض أنزيمي، مشوهة
Tiagabine	دوخة، رجفان، صعوبة في التركيز، ذهان (نادر)
Topiramatc	تركين، بلادة عقلية، حصيات كلوية، نقص وزن
Valproic acid	اضطراب هضمي، انسمام كبدي (نادر ولكنه قد يكون مميت)، تثبيط الاستقلاب الدوائي، مشوه
Vigabantin	تركين، زيادة وزن، إثارة، تخليط، ذهان، نقص الساحة البصرية بالاستعمال المزمن (غير عكوس أحياناً)

(تهوية ميكانيكية، وتدبير الطريق الهوائي)، وربما يستعمل flumazenil في حالة فرط جرعة البنزوديازيبينات.

3. السمية المهددة للحياة: حدوث سمية كبدية مميتة بالـ Valproic acid، وتكون ذات خطورة أكبر عند الأطفال أقل من سنتين، والمرضى الذين يتناولون أدوية متعددة مضادة للصرع. وقد سبب Lamotrigine اندفاعات جلدية ومتلازمة ستيفن جونسون أو متلازمة انحلال البشرة النخري السمي. يكون الأطفال معرضين لخطورة عالية (1-2٪ حدوث) خاصة إذا كانوا يتناولون Valproic acid. لقد حددت التقارير حدوث فقر الدم اللا مصنع وقصور الكبد الحاد لدى استعمال felbamate للحالات الصرعية المعندة الشديدة.
4. السحب: يجب سحب الأدوية المضادة للصرع تدريجياً لتفادي ازدياد تواتر وشدة الصرع. عموماً، سحب الأدوية المضادة لصرع الغيبوبة هو أكثر سهولة من سحب الأدوية المستعملة في الصرع الجزئي والمعمم القوي الارتجاجي.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. والمعرفة الجيدة لميزات المتغايرات الرئيسة وتمييزها عن الأدوية الرئيسة وتمييزها عن بعضها البعض، يجب تمييز العوامل الهامة الأخرى إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	المتغاير الرئيسي	عوامل أخرى هامة
Baibiturates	Phenobrbital	Primidone	Metharbital
Benzodiazepinos	Diazepam	Lorazepam	Clona zepam, nitrazepam
Carbcxylic acid	Valproic acd	Sodium valproate	
Hydantoion	Phenytoin	Fosphenytoin	Mehenytoin
Succinimides	Ethosuximicl	Phensuximidl	
Tricyclics	Carbamzepine	Oxcarbamazepine	
New agents	Felbamate gabapentin lamotrigine tiagabine topiramate vigabatrin		

الأسئلة

التوجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو غير متممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر الحرف المناسب من مجموعة الإجابات أو المتممات حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. امرأة عمرها 26 عاماً ظهر لديها اضطراب صرعي تميز بتقلصات متكررة في عضلات اليد اليمنى ثم امتدت إلى الذراع اليمنى وإلى الجانب الأيمن من الوجه (المشية الجاكسونية). لم يضعف الوعي والهجمات عادة تدوم لدقيقة أو اثنتين، أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تكون مفيدة في معالجة هذه المريضة.
   - (A) Carbamazepine
   - (B) Ethosuximide
   - (C) Lamotngine
   - (D) Phenytoin
   - (E) Primidone

2. طفل عمره 9 سنوات لديه صعوبات التعلم في المدرسة، لديه فترات من نقص الوعي ورفرفة حواجب العين والتي تحدث بتواتر كل 5-10 دقيقة. أظهرت دراسة EEG وجود بسيط لذرى من 3-HZ spike وموجات انفراغ شحنات ظهرت متزامنة في جميع المساري. أي من الأدوية التالية سوف تكون مفيدة ولكن سلبيتها أنها تسبب تركين وتحمل؟
   - (A) Clonazepam
   - (B) Diazepam
   - (C) Ethosuximide
   - (D) Phenobarbital
   - (E) Valproic acid

3. أي من العبارات التالية حول آليات تأثير الأدوية المضادة للاختلاج خاطئة؟
   - (A) يسهل الديازيبام الأفعال التثبيطية بتوسط الغابا
   - (B) يحصر الإيثوسكسيميد اصطفائياً أقنية البوتاسيوم الشاردية في النورونات المهادية
   - (C) يمتلك الفينوباربيتارل أفعالاً متعددة، تشمل تعزيز فعل الغابا، ومعاكسة لمستقبلات الغلوتامات وحاصر لأقنية الصوديوم الشاردية
   - (D) يطيل الفينتثوئين من حالة التعطيل في أقنية الصوديوم الشاردية
   - (E) يزيد الـ vigabatrin من مستويات الغابا الدماغية

4. أي من الأدوية التالية المضادة للصرع هي أكثر احتمالاً بأن تزيد الركيز البلاسمي للأدوية الأخرى المشتركة؟
   - (A) Carbamazepine
   - (B) Diazepam
   - (C) Phenobarbital
   - (D) Phenytoin
   - (E) Valproic acid

العبارات 5-6: تعاني امرأة تعمل مبرمجة كمبيوتر شابة من نفضات عضلية ارتجاجية بدون علامات عصبية مرضية. لا توجد قصة صرع معمم ارتجاجي مقوي. فإنك سوف تعتمد المعالجة الدوائية لهذه المريضة:

5. إذا كان الصرع مسيطر عليها بشكل مجدي دون تركين زائد، فإن الدواء الأكثر ملاءمة هو:
   - (A) Acetazolamide
   - (B) Carbamazepine
   - (C) Clonazepam
   - (D) Valproic acid
   - (E) Vigabatrin

6. لتدبير هذه المريضة بالدواء الأكثر ملاءمة، أي من الاعتبارات التالية هي أقل أهمية؟
   - (A) إن الألم البطني وحس الحرقة هي تأثيرات غير مرغوبة محتملة
   - (B) يجب مراقبة الأنزيمات الكبدية.
   - (C) يجب فحص المنعكسات الوترية العميقة كل 2-3 أشهر
   - (D) يجب أن نتصل بطبيبها مباشرة إذا أصبحت حاملاً
   - (E) يجب أن تتفادى المريضة الباربيتورات

7. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالحرائك الفارماكولوجية للأدوية المضادة للصرع هي صحيحة؟
   (A) يتبع الفينيتوئين بالجرعات العالية الحرائك من النموذج الأول
   (B) قد يزيد حمض الفالبروات من الفعالية الكبدية لـ ALA synthase ومن تركيب البورفيرين
   (C) إن إعطاء الفينيتوئين للموضعين على برامج علاجية من الميثادون سوف يؤدي لأمراض فرط الجرعة الدوائية للافيونات بما فيها التثبيط التنفسي
   (D) على الرغم من أن الإيثوسكسيميد نصف عمره حوالي 40 ساعة، فإنه يعطى عادة مرتين باليوم
   (E) قد تنقص المعالجة بال Vigabatrin من تأثيرات موانع الحمل الفموية

8. إن المعالجة المزمنة للحالات الصرعية، تشمل التأثيرات غير المرغوبة للدواء خشونة ملامح الوجه، شعرانية، ضخامة لثوية وتلين عظام
   (A) Carbamazepine
   (B) Ethosuximide
   (C) Cabaptntin
   (D) Phenytoin
   (E) Valproic acid

9. أي من العبارات التالية حول Vigabatrin هو صحيح؟
   (A) يحصر عود التقاط الغابا
   (B) هو الدواء المفضل في صرع الغيبوبة
   (C) من المثبت أنه مشوه عند الإنسان
   (D) قد يسبب اضطرابات جلدية مهددة للحياة
   (E) نقص الساحة البصرية عند أكثر من ثلث المرضى

10. قد يسبب سحب الأدوية المضادة للصرع ازدياد تواتر النوب الصرعية وشدتها. إن سحب الدواء أقل احتمالاً أن يكون مشكلة بـ:
   (A) Clonazepam
   (B) Diazepam
   (C) Ethosuximide
   (D) Phenobarbital
   (E) Phenytoin

11. تعاني أنثى مريضة من اضطراب وجداني ثنائي القطب عولجت بالليثيوم. إذا أصبحت حاملاً. أي من الأدوية التالية من المحتمل أن تكون مفيدة في اضطراب الوجداني ثنائي القطب وذات تأثيرات قليلة كمشوهة للأجنة؟
   (A) Carbamazepine
   (B) Clonazepam
   (C) Phenytoin
   (D) Valproic aeid
   (E) ليس كل ما ذكر

12. إن الآلية الأكثر احتمالاً التي يؤثر بها الكاربامازبين كدواء مضاد للصرع هي:
   (A) يحصر أقنية الصوديوم الشاردية
   (B) يحصر أقنية الكالسيوم الشاردية
   (C) يعزز تأثيرات الغابا على أقنية الكلور الشاردية
   (D) يعاكس مستقبلات الغلوتامات
   (E) يثبط أنزيم الغابا ترانس أميناز

13. أي من العبارات التالية حول الـ Phenytoin صحيحة؟
   (A) يزيح السلفاميدات من ارتباطها ببروتينات البلاسما
   (B) هو الدواء المفضل في الصرع الارتجاجي العضلي
   (C) يزداد نصف عمره الحيوي باستعماله مع الفينوباربيتال
   (D) ينقص الإيزونيازيد (INH) من مستويات الثبات البلاسمي للفينيتوئين.
   (E) قد تحدث السمية بازدياد قليل في الجرعة

14. يعاني مريض شاب من اضطراب صرعي يتميز بصلابة مقوية في الأطراف تدوم 15-30 ثانية مع رجفان متطور إلى حركات نفضية شديدة في الجسم. يدوم الطور الارتجاجي 1-2 دقيقة يترك المريض بحالة ذهول. إن الدواء الفضل للمعالجة المزمنة لدى هذا المريض هو:
   (A) Clonazepam
   (B) Ethosuximide
   (C) Fosphenytoin
   (D) Lamotrigine
   (E) Valproic acid

توجيهات (العبارات 15-18): تتبع هذه القصة المرضية بعدة أسئلة ذات إجابات قصيرة. بعد قراءة هذه الحالة. دون الإجابات باختصار (1-3 جمل) بناءً على المعلومات المقدمة في الفصول السابقة. ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في قسم الإجابات.

قبلت امرأة عمرها 18 سنة للتقييم العلاجي كونها تعاني من هجمات متكررة من صرع الغيبوبة مترافقة مع تلقائية صغرى. كان لدى المريضة قصة معالجة غير ناجحة باستعمال الإيثوسكسيميد. تخطيط الدماغ الكهربي أبدى 3/s spike وموجات مركبة متقطعة من انفراغ الشحنات الصدغية اليسرى. بدء العلاج باستعمال فالبروات الصوديوم والكاربامازبين. بدراسة تخطيط الدماغ الكهربي المتواصل لمدة 24 ساعة أظهر وجود 71 هجمة غيبوبة. إن زيادة جرعة الفالبروات من 1200←2400 ملغ/يوم تترافق مع نقص هام ولكنه عابر في تواتر الغيبوبة. وكان وسطي التركيز البلاسمي لحمض الفالبروات في ذلك الوقت 81 ملغ/ل (109 ملغ/ل التركيز الأعلى، 36 ملغ/ل التركيز الأدنى)، وذلك بإعطاءه مرتين باليوم. إن السحب البطيء للكاربامازبين نجم عنه تناقص في عدد الهجمات السريرية والتخطيطية الدماغية الكهربائية. وإن إضافة ايثوسكسيميد 1000 ملغ/يوم أدى لاختفاء كل النوب النشيطة. وكان وسطي التركيز البلاسمي للإيثوسكسيميد 70 ملغ/ل.

بعد ستة أشهر تم محاولة إنقاص جرعة الفالبروات، لتصبح مرتين باليوم 300 ملغ (600 ملغ/يوم كلياً)، انخفض التركيز البلاسمي إلى 34 ملغ/ل. وكان هناك عودة مفاجئة الصرعية. ولكنها تناقصت عندما أعيدت جرعة الفالبروات إلى 2400 ملغ/يوم. وبالمتابعة لمدة ثمانية أشهر لاحقة تبين وجود استجابة جيدة.

15. ما هو سبب المعالجة البدئية بالكاربامازبين؟ وما هو الدواء الذي سحب فيما بعد؟
16. لماذا تم قياس المستويات الدموية للأدوية عدة مرات خلال اليوم؟
17. ما هي مخاطر المعالجة بالإيثوسكسيميد؟ مع صوديوم فالبروات؟
18. ما هي الأدوية البديلة الممكنة في تدبير صرع الغيبوبة؟ وما هي التأثيرات غير المرغوبة للأدوية الاحتياطية؟

الأجوبة

1. يمكن أن تتظاهر نوب الصرع الجزئي البسيط بالخصائص الموضعية عند هذا المريض (المشية الجاكسونية) تنجم عن انفراغ شحنات صرعية متطورة في القشر الحركي للجانب المقابل. تفيد الأدوية التالية: phenytoin, carbamazepine, Primidone وlamotrigine في الصرع الجزئي. ولا تفيد السيكسوميد (الإيثوسكسيميد، والفين سكوسوميد) في الصرع الجزئي. والمعمم المقوي الارتجاجي. الجواب هو (**B**).
2. ثلاثة من الأدوية المدونة تفيد في حالات صرع الغيبوبة. ويعتبر كلاً من الإيثوسكسيميد والفالبروات غير مركنان ولا يبيدان ظاهرة التحمل للفعالية المضادة للصرع. يفيد الكلونازيبام في هذا النوع من الصرع ولكنه يمتلك تأثيرات مثبطة للجملة العصبية المركزية، ويبدي ظاهرة التحمل بالاستعمال المزمن. والجرعات العالية منه تعرض للاعتماد كما هي حال معظم البنزوديازيبينات. الجواب (**A**).
3. على الرغم من أن الآلية غير مفهومة تماماً، يعتقد أن الإيثوسكسيميد يحصر أقنية الكالسيوم نموذج (T) في العصبونات المهادية. ولا يحصر أقنية البوتاسيوم الشاردية، والتي تنجم عنها في حال زيادة في التنبيه العصبي (أكثر منها نقصان). الجواب (**B**).
4. إن الاستعمال المزمن لمضادات الاختلاج مثل الباربيتورات، والكاربامازبين والفينيتوئين يحرض الأنزيمات الاستقلابية الكبدية الدوائية. وقد يؤدي هذا التأثير إلى نقص التركيز البلاسمي للأدوية الأخرى المستعملة بنفس الوقت. ولكن حمض الفالبروات والذي هو مثبط للاستقلاب الدوائي. يمكن أن يزيد من التراكيز البلاسمية للعديد من الأدوية بما فيها الكاربامازبين اللا موترجين والفينوباربيتال والفينيتوئين. لا تمتلك البنزوديازيبينات تأثيراً على استقلاب الأدوية الأخرى. الجواب (**E**).
5. يعتبر حمض الفالبروات الدواء النوعي والمفيد في التلازمات الارتجاجية العضلية ويعتبر الدواء المفضل كونه غير مركن. بينما يعتبر الكلونازيبام الدواء الاحتياطي، حيث أن الجرعات العالية المطلوبة منه تسبب نعاس زائد. إن بقية الأدوية المدونة الأخرى لا تعتبر مفيدة. من النادر استعمال الأسيتوزولاميد في حالات الصرع كونه يبدي ظاهرة التحمل بسرعة، ولكن قد يفيد هذا الدواء عند النساء اللواتي يعانين من الصرع خلال زمن الدورة الشهرية. الجواب (**D**).

6. غالباً ما يسبب حمض الفالبروات اضطرابات هضمية وسمية كبدية فعالة. وإن استعمال هذا الدواء أثناء الحمل يترافق بتشوهات جنينية، (تشوهات الأنبوب العصبي). يثبط الفالبروات استقلاب الباربيتورات، مما قد ينجم عنه تثبيط زائد لـ CNS إذا ترافق إعطاءهما معاً. يترافق الاستعمال المزمن للفينيتوئين مع اعتلال الأعصاب المحيطية يتظاهر بضعف المنعكسات العميقة في الأطراف السفلية. الجواب (C).

7. يعتبر مراقبة التركيز البلاسمي للفينيتوئين عامل حاسم في تقدير الجرعة المؤثرة علاجياً، خاصة لأن الدواء يتعرض للاطراح الحرائكي غير الخطي بجرعاته العالية. لا يمتلك حمض الفالبروات أي تأثير على تركيب البورفيرين. إن الفعالية المحرضة للأنزيمات التي يتمتع بها الفينيتوئين أدت لظهور أعراض سحب الميتادون، ربما يكون ذلك ناجم عن ازدياد نسبة استقلاب الميتادون. لا يؤثر الـ Vigabatrin على استقلاب موانع الحمل الفموية كونه لا يحرض الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء. إن إعطاء جرعتين من الإيثوسكسيميد يومياً هي طريقة شائعة لأنه ينقص من شدة الاضطراب الهضمية غير المرغوبة. الجواب (D).

8. تشمل التأثيرات غير المرغوبة للفينيتوئين الرأرأة وازدواجية الرؤيا والهزع «رنح». وقد يسبب استعماله المزمن شذوذ في استقلاب الفيتامين D وخشونة ملامح الوجه. وتحدث أيضاً فرط نمو اللثة وشعرانية عند غالبية المرضى. الجواب (D).

9. يثبط الـ Vigabatrin أنزيم الغابا ترانس أميناز، ولا يحصر الناقل في آليات عود التقاط الغابا. استعمل هذا الدواء في الصرع الجزئي، ولكن يترافق استعماله المديد مع نقص الساحة البصرية وهو اضطراب قابل للعودة عند 30٪ من المرضى. ولهذا السبب، يعتبر هذا الدواء احتياطي لمعالجة المرضى المعندين على الأدوية القياسية. الجواب (E).

10. يوجد مشكلتان فيما يتعلق بسحب الأدوية المضادة للصرع، الأولى هي التأثيرات الناجمة عن السحب نفسها. والثانية الحاجة لمتابعة تثبيط النوب الصرعية. إن إنقاص الجرعة التدريجي هو عامل هام في سحب الدواء المضاد للصرع. وكقاعدة فإن سحب الدواء المستعمل في صرع الغيبوبة هو أسهل من سحب الأدوية المستعملة في الصرع الجزئي والصرع الارتجاجي المقوي. ويعتبر سحب الدواء أكثر صعوبة عند المرضى المعالجين بالباربيتورات والبنزوديازيبينات. الجواب (C).

11. يمتلك العديد من الأدوية المضادة للصرع بعض التأثير في الاضطراب الوجداني ثنائي القطب. من الأدوية المدونة، لا يبدي الكلونازيبام تأثيرات مشوهة وهو الدواء الأكثر أماناً خلال الحمل. الجواب (B).

12. تعتبر آلية تأثير الكاربامازبين مشابهة للفينيتوئين، بحصر أقنية الصوديوم الشاردية، يحصر الإيثوسكسيميد أقنية الكالسيوم، تسهل كلاً من البنزوديازيبينات والباربيتوات التأثيرات المثبطة للغابا. قد يحصر Topiramate مستقبل الغلوتامات، ويثبط Vigabatrin استقلاب الغابا. الجواب (A).

13. تمتلك السلفاميدات ألفة عالية للارتباط ببروتينات البلاسما وتزيح الفينيتوئين من واقع ارتباطه، فتزيد بذلك من الجزء الحر من الدواء في البلاسما. ينجم عن تحريض الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء بالفينوباربيتال *نقصان* نصف العمر الحيوي للفينيتوئين، ويزيد الإيزونيازيد من المستويات البلاسمية للفينيتوئين بتثبيط هذه الأنزيمات. بسبب أن الحرائك الاطراحية للفينيتوئين تعتمد على الجرعة، فقد تحدث بعض السمية بزيادة بسيطة فقط في الجرعة. الجواب (E).

14. يعاني هذا المريض من صرع معمم ارتجاجي مقوي. تؤثر العديد من الأدوية في هذه الحالات الصرعية، بما فيها الكاربامازبين، الفينوباربيتال والفينيتوئين وحمض الفالبروات، لا يفيد الكالونازيبام والإيثوسكسيميد. يفيد الـ Lamotrigine كدواء إضافي في تدبير الصرع الجزئي. ويتوفر Fosphenytoin كمركب فينيتوئين أكثر انحلالاً بالماء، للإعطاء بالطريق الخلالي في تدبير الحالة الصرعية. الجواب (E).

15. ومن المحتمل أن الكاربامازبين قد استعمل في بدء العلاج للوقاية من التلقائية (الصرع الجزئي المركب) والذي يعتبر جزء من المخطط العلاجي للمريض. ويعتبر الكاربامازبين الدواء المفضل في هذا النوع من الصرع. وعندما تبدو هذه النوب الصرعية أقل تواتراً عند هذا المريض. يسحب هذا الدواء. وقد أثبتت التقارير أن الكاربامازبين يجعل صرع الغيبوبة (الارتجاجي العضلي) أكثر سوءاً.

16. تعتبر مراقبة التراكيز الدموية من الأمور الهامة في تدبير الصرع وذلك لأن غالبية أدوية الصرع ذات هامش علاجي ضيق. إن المستويات المؤثرة لحمض الفالبروات والإيثوسكسيميد هي 50-100 ملغ/ل. وقد كانت المستويات الدموية لكلا الدوائين ضمن المدى المؤثر المجدي عندما كانت المريضة تتناول جرعة عالية من الفالبروات. وعندما تم إنقاص جرعة الفالبروات إلى 600 ملغ/يوم. نقص التركيز البلاسمي لأقل من المدى المؤثر الأولي مما أدى لعود حدوث الصرع.

17. يترافق الإيثوسكسيميد مع نسبة حدوث قليلة جداً في التأثيرات الجانبية الخطيرة. ولكن من تأثيراته الشائعة حدوث تخريش معدي، نعاس وتعب، تأثيرات مزعجة للجملة العصبية المركزية. يحدث الفالبروات أذية كبدية خطيرة بنسبة قليلة ولكنها هامة لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكبدية.

يعتبر حمض الفالبروات مضاد استطباب عند المرأة الحامل كونه يسبب الشوك المشقوق عند الرضيع لأمهات يتناولون هذا الدواء. قد يثبط حمض الفالبروات الاستقلاب الكبدي للأدوية المضادة للاختلاج الأخرى، والتي تشمل الكاربامازيين، Lamotrigine والفينيتوئين.

18. تشمل الأدوية البديلة في تدبير صرع الغيبوبة الـ Colnazepam وlamotrigine. يعتبر الكلونازيبام أقل تأثيراً من الإيثوسكسيميد أو حمض الفالبروات، ويبدي ظاهرة التحمل بسرعة وتسبب جرعاته المستعملة نعاساً، والعاب ورنح. يمتلك Lamotrigine فعالية في صرع الغيبوبة كذلك في الصرع الجزئي والمعمم. ومن التظاهرات السمية المميزة له هو إحداثه لاضطراب جلدية مهددة للحياة مثل متلازمة ستيفن جونسون وانحلال البشرة النخري السمي.

إجابات المهارة الحفظية: تأثيرات الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي
(انظر الفصل 14)

1. هناك تشابه وثيق في بنية ووظيفة أقنية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج ما بين الأعصاب والخلايا القلبية. فإن الأدوية التي تبدي تأثيرات مضادة للصرع من خلال حصرها لأقنية الصوديوم في الجملة العصبية المركزية تمتلك تأثيرات مشابهة فعالة في القلب. إن تأخر عود نشاط أقنية الصوديوم المعطلة يبطء من الطور المرتفع من كمون العمل في الآليات المعتمدة على شوارد الصوديوم وهذه هي خصائص المجموعة الأولى من الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبية. بشكل نظري، فإن الأدوية المضادة للصرع والتي تحصر أقنية الكالسيوم الشاردية قد تمتلك أيضاً خصائص مشابهة للمجموعة الرابعة من أدوية اضطراب النظم القلبي.
2. بشكل عملي فإن الفينيتوئين هو الدواء المضاد للصرع الوحيد المستخدم في اضطراب النظم القلبي، والذي يمتلك خصائص مشابهة للمجموعة IB من أدوية اضطراب النظم القلبي. وقد استعمل الفينيتوئين في اضطرابات النظم القلبي الناجمة عن فرط جرعة الغليكوزيدات القلبية وكذلك في اضطرابات النظم البطينية غير المستجيبة على الليدوكائين.

التخدير العام 25

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد العوامل المخدرة الانشاقية الرئيسة ووصف خصائصها الفارمكودينمائية.
- وصف علاقة معامل التكافؤ: غاز للأدوية الانشاقية مع سرعة بدء تأثير المخدر وزمن زوال تأثيره.
- تدوين العوامل التي تؤثر على المصير الحيوي للأدوية الانشاقية.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والخصائص الفارماكودينمائية الرئيسة للمخدرات التي تعطى عن طريق الوريد.

تعلم التعاريف التالية

جدول 25-1: التعاريف

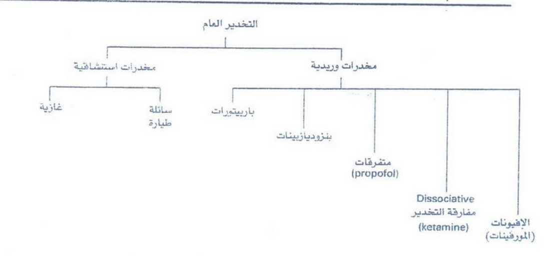
المصطلح	التعريف
التخدير المتوازن	تخدير ناجم عن استعمال مزيج من الأدوية، تشمل غالباً عوامل إنشاقية ووريدية
التخدير الإنشاقي	تخدير محدث بالأدوية الإنشاقية
التركيز السنخي الأدنى للمخدر (MAC)	التركيز السنخي لمخدر ما يستعمل للوقاية من التنبيه الألمي القياسي عند 50٪ من المرضى
التسكين	حالة ينقص فيها الوعي الألمي وتترافق أحياناً مع النساوة.
التخدير العام	حالة من غياب الوعي، والتسكين، والنساوة وارتخاء العضلات الهيكلية وفقدان المنعكسات.

مفاهيم

A. **التخدير العام:** التخدير العام عبارة عن حالة تتميز بغياب الوعي، التسكين، النساوة، ارتخاء العضلات الهيكلية وفقدان المنعكسات. والمخدرات العامة هي مواد مثبطة للجملة العصبية المركزية تظهر تأثيراتها وتنتهي بسرعة أكبر من المنومات المركنة. تؤثر المخدرات الحديثة بسرعة أكبر وتحقق التخدير العميق بسرعة. أما بالنسبة للمخدرات القديمة والبطيئة التأثير فإن التثبيط المركزي العميق المتطور يترافق مع ازدياد الجرعة أو مع ازدياد زمن التعرض والذي يوصف تقليدياً بمراحل التخدير:

1. **التسكين:** المرحلة I، يحدث فيها نقص التنبيه الألمي وأحياناً النساوة عند المريض. قد يضعف الوعي ولكن لا يزول.
2. **مرحلة التهيج والإثارة:** المرحلة II، مرحلة الهذيان والإثارة، تحدث النساوة وتعزز المنعكسات ويضطرب التنفس وقد يحدث الإقياء وانفلات المصرات.
3. **التخدير الجراحي:** المرحلة الثالثة، يحدث فقدان وعي المريض، تغيب المنعكسة الألمية، التنفس منتظم ويسيطر على الضغط الشرياني.
4. **التثبيط البصلي:** المرحلة الرابعة، يعاني المريض من تثبيط شديد للجهاز التنفسي والقلبي والذي يحتاج لدعم وإنعاش ميكانيكي ودوائي.

B. **بروتوكولات التخدير:** يستعمل غالباً في الجراحات الصغرى **التركين الواعي** حيث يشرك أدوية مخدرة وريدية مع مخدرات موضعية. بينما يستعمل عادة في الجراحات الأكبر من ذلك **التخدير المتوازن** الذي يتألف من أدوية تعطى وريدياً قصيرة التأثير مشركة مع الأفيونات وأكسيد الآزوت. وفي الجراحات الرئيسة تشمل برامج التخدير استعمال أدوية وريدية تحرض على بدء التخدير والمخدرات الإنشاقية للمحافظة على التخدير وتعطى الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي لتحدث ارتخاء في العضلات (الشكل 25-1).



الشكل 25-1: مجموعات الأدوية التي تم مناقشتها في هذا الفصل.

C. **آليات التأثير:** إن آليات تأثير الأدوية المخدرة العامة غير واضحة، ولكن هذه الأدوية عادة تزيد من عتبة التنبيه العصبي في الجملة العصبية المركزية. وإن قوة تأثير المخدرات الإنشاقية ترتبط بقدرتها على الانحلال بالدسم. من آليات التأثير المحتملة هو تأثيرها على الأقنية الشاردية بالتداخل مع الليبيدات الغشائية أو البروتينات وتأثيراتها على آليات النقل العصبي المركزي. يشكل مستقبل $GABA_A$ موقع التأثير المستهدف الذي يرتبط مباشرة مع أقنية الكلور الشاردية. وقد تبين أن المخدرات الإنشاقية والوريدية تفعل مباشرة هذه المستقبلات أكثر من *تسهيل* تأثير الغابا (تشبه المنومات المركنة، انظر الفصل 22). إن أعصاب الجملة العصبية المركزية في مختلف مناطق الدماغ ذات حساسية مختلفة تجاه المخدرات العامة، يحدث تثبيط الأعصاب المسؤولة عن السبيل الألمي قبل تثبيط الأعصاب في الدماغ المتوسط للتشكلات الشبكية.

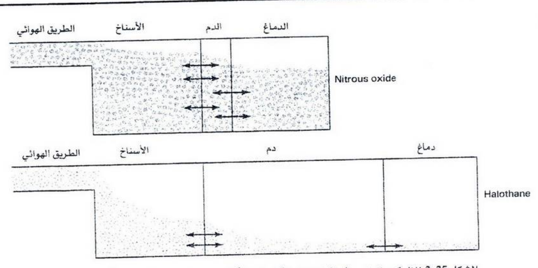
المخدرات الإنشاقية:

A. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** تشمل المواد التي تستعمل في التخدير الانشاقي غاز أكسيد الآزوت ومركبات الهيدروكربون الهالوجينية السائلة الطيارة (مثل sevoflurane, Isoflurane, enflurane, desflurane, halothane، الـ methoxyflurane). إن المركبات التي تعطى على شكل غازي يكون ضغطها الجزئي أو التوتري في الهواء أو في الدم أو الأنسجة الأخرى مؤشراً لتركيزها. بما أن الضغط المقياسي للمزيج الكلي المستنشق يعادل الضغط الجوي (700 ملم زئبق على مستوى سطح البحر)، فيمكن أن يعبر عن الضغط الجزئي كنسبة مئوية. هكذا فإن 50٪ من أكسيد الآزوت المستنشق سوف يمتلك ضغط جزئي يعادل 380 ملم زئبق. تعتمد سرعة بدء تأثير المخدر على عدة عوامل:

1. **الحلولية:** إن الدواء الأسرع توازناً مع الدم هو الدواء الأسرع عبوراً للدماغ وإحداثاً للتأثيرات التخديرية. الأدوية ذات معامل الانقسام دم: غاز منخفض (مثل أكسيد الآزوت) تتوازن بسرعة أكبر من الأدوية ذات الحلولية العالية في الدم (مثل الهالوتان). كما هو موضح في الشكل (25-2). معامل الانقسام للمخدرات الإنشاقية موضحة في الجدول 25-2.

2. **الضغط الجزئي للغاز المستنشق:** إن الضغط الجزئي المرتفع للغاز في الرئتين يحقق بسرعة مستويات دموية للمادة المخدرة. وقد استخدمت هذه الميزة بحيث يحقق الإعطاء البدئي للغاز تراكيز أعلى من تلك المطلوبة في المحافظة على التخدير.

3. **نسبة التهوية:** كلما كانت التهوية أكبر، كلما ارتفع الضغط الجزئي الدموي والسنخي بسرعة أكبر لذلك العامل كان أكثر سرعة في بدء التخدير (الشكل 25-3). يمتاز هذا التأثير بأنه يفيد في التحريض



الشكل 25-2 لماذا يكون التخدير أبطأ بالغازات الأكثر انحلالاً وأسرع في الغازات الأقل انحلالاً. في هذا الشكل التخطيطي تمثل الحلولية بحجم القطاع الدموي (الغاز الأكثر انحلالاً في القطاع الأكبر). للتركيز المعطى أو الضغط الجزئي لكلا الغازين المخدرين في هواء الاستنشاق، سوف يكون أطول بالهالوتان منه في أكسيد الآزوت بالنسبة لضغط الدم الجزئي ليرفع قيم الضغط الجزئي لما هو في الأسناخ. بما أن التركيز في الدماغ يرتفع ولكن ليس أسرع من ارتفاعه في الدم. لذلك فإن بدء التخدير سوف يكون أبطء بالهالوتان من أكسيد الآزوت.

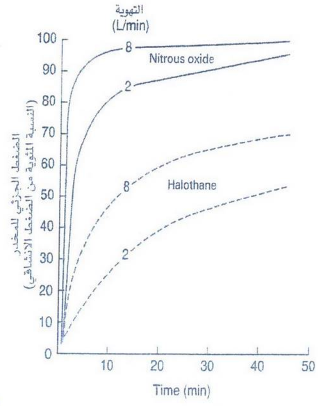
جدول 25-2: خصائص المخدرات الإنشاقية

اسم المخدر	معامل الانقسام دم: غاز	التركيز السنخي الأدنى (٪)	الاستقلاب
Nitrious oxide	0.47	100<	-
Desflurane	0.42	6.5	٪0.10>
Sevoflurane	0.69	2.0	2-٪5 (فلوريد)
Isoplurane	1.40	1.4	٪2>
Enflurane	1.80	1.7	٪8
Halothane	2.30	0.75	٪40<
Methoxyflurane	12	0.16	٪70< (فلوريد)

على حالة التخدير.

4. **الصبيب الدموي الرئوي**: يزداد ضغط الغاز الجزئي بدرجة أبطء في حال الصبيب الدموي الرئوي المرتفع، وهكذا تنقص سرعة بدء التخدير. وعندما يكون الصبيب منخفض فبدء التخدير يكون أسرع. في الصدمة الدورانية، ربما يتسرع نسبة بدء تأثير المخدر بالمواد ذات الحلولية العالية بالدم.
5. **ممال التركيز الشرياني الوريدي**: إن التقاط المخدرات المنحلة من قبل الأنسجة الغنية بالتروية ربما ينقص من ضغط الغاز في الدم الوريدي المختلط. قد يؤثر ذلك على نسبة بدء التخدير، حيث أن تحقيق التوازن يعتمد على وجود اختلاف في التوتر أو الضغط الجزئي للمخدر بين الدم الشرياني والوريدي.

B. **الاطراح**: يزول التخدير بإعادة توزع الدواء من الدماغ إلى الدم واطراحه من الرئتين فإن نسبة الشفاء من المخدر باستعمال مواد ذات معامل انقسام دم: غاز منخفض هي أسرع من المخدرات ذات الحلولية العالية بالدم. وبناءً على أهمية هذه الخاصة تم إدخال العديد من المخدرات الإنشاقية الجديدة (مثل Sevoflurane, desflurane) بسبب حلوليتها المنخفضة في الدم. فهي تتميز بأن زمن الاستشفاء منها أسرع من المواد القديمة.



الشكل 25-3: نسبة التهوية والضغط الجزئي للمخدر.

يستقلب كلاً من الهالوتان والميتوكس فلوران بالأنزيمات الكبدية بنسبة هامة (انظر الجدول 25-2). إن استقلاب الهالوتان والميتوكس فلوران له تأثير بسيط على سرعة الشفاء من تأثير المخدر ولكنه يلعب دوراً فعالاً في سمية هذه المواد.

C. **تركيز المخدر السنخي الأدنى (MAC):** إن أفضل طريقة لقياس قوة المخدرات الإنشاقية هو التركيز السنخي الأدنى للمخدر (MAC) والذي يعرف بأنه التركيز السنخي المطلوب لزوال الاستجابة للمنبه الألمي القياسي عند 50٪ من المرضى. كل مخدر يمتلك MAC محدد (جدول 25-2)، لكن هذه القيمة قد تختلف بين المرضى اعتماداً على العمر وحالة القلب والأوعية واستعمال أدوية مشاركة أخرى. تقدير قيمة الـ MAC يقترح وجود علامة نسبية بمنحني الجرعة - الاستجابة للمخدرات الإنشاقية. إن التركيز السنخي الأدنى للمخدر هو أقل عند الرضع والمسنين مما هو عليه عند المراهقين والبالغين الشباب. عند استعمال عدة مواد مخدرة بنفس الوقت، فإن قيمة MAC تكون تآزرية.

D. **تأثيرات المخدرات الإنشاقية:**

1. **تأثيرات عصبية مركزية:** تنقص المخدرات الإنشاقية نسبة الاستقلاب الدماغي. تنقص المقاومة الوعائية وبالتالي تزيد الصبيب الدموي للدماغ. قد تؤدي لازدياد الضغط داخل القحف. قد تسبب التراكيز العالية من enflurane فعالية ذرى وموجات (spike and wave) ونفضات عضلية، وهذا التأثير خاص بهذا الدواء. على الرغم من أن أكسيد الأزوت ذو قدرة تخديرية منخفضة (عالي MAC). فهو يمتلك تأثيرات هامة مسكنة ومحدثة للنساوة.

2. **تأثيرات قلبية وعائية:** تنقص غالبية المخدرات الإنشاقية من الضغط الشرياني بشكل معتدل. إن الـ Enpflurane وhalothane من مثبطات العضلة القلبية حيث ينقصان نتاج القلب بينما isoflurane يسبب توسع وعائي محيطي. إن أكسيد الأزوت أقل احتمالاً في إحداثه هبوط ضغط دموي من بقية المخدرات الإنشاقية. ينقص الصبيب الدموي للكلية والكبد باستخدام غالبية المخدرات الإنشاقية. قد يحسس الهالوتان العضلة القلبية لتأثير الكايتكولامينات المولدة لاضطراب النظم القلبي.

3. **تأثيرات تنفسية:** قد يزداد التواتر التنفسي بالمخدرات الإنشاقية، ولكن ينقص حجم التهوية الدقيقة، مما ينجم عنه ازدياد ضغط CO_2 الشرياني. تنقص المخدرات الإنشاقية استجابة التهوية لنقص الأكسجة حتى بالتراكيز الأقل من القيم اللازمة للتخدير (كما يحدث خلال الاستشفاء). يمتلك أكسيد الأزوت تأثير أقل على الجهاز التنفسي.

4. **السمية:** قد يحدث بشكل نادر بعد العمل الجراحي التهاب كبدي تالي لاستخدام الهالوتان عند المرضى الذين يعانون من صدمة نقص الحجم أو الكرب الشديد. قد يسبب الفلوريد المتحرر من الميتوكس فلوران (ربما من إنفلوران) قصور كلوي بعد التخدير المديد. ينقص التعرض المديد لأكسيد الأزوت فعالية أنزيم methionine synthase مما قد يؤدي لفقر دم ضخم الأرومات. قد يطور المرضى ذوي الاستعداد فرط حرارة خبيث عند تعرضهم للمخدرات الهالوجينية. تؤدي هذه الحالة النادرة إلى تحرر غير مسيطر عليه للكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية للعضلات الهيكلية الذي يسبب بدوره تشنج عضلي وفرط حرارة. يستطب إعطاء Dantrolene لمعالجة هذه الحالة المهددة للحياة، مع معالجة داعمة لتدبير فرط الحرارة وعدم الاستقرار القلبي الوعائي.

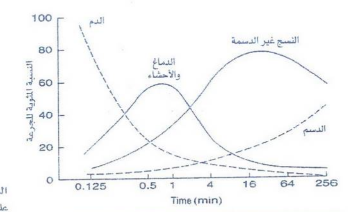
مهارة حفظية: آليات المراسيل الخلوية
(انظر الفصل 2)

قد تتواجد مستقبلات للمخدرات الإنشاقية ولكن التحديد الجزيئي لها لا يزال محيراً. هذا على عكس غالبية الأدوية التي تؤثر من خلال التداخل مع جزيئات المستقبل بما فيها المراسيل الخلوية. بهدف المراجعة، حاول تذكر الأنواع الرئيسة لآليات المراسيل الخلوية نسبة إلى تأثيرات تلك الأدوية التي تؤثر من خلال المستقبلات. *إجابات المهارة الحفظية موجودة في آخر الفصل.*

المخدرات التي تعطى عن طريق الوريد:

A. **التصنيف، الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكوديناميكية:** إن العديد من المجموعات الدوائية تستعمل عن طريق الوريد في التخدير.

1. **الباربيتيورات:** **Thiamylal, thiopental** و**methohexital** تمتلك هذه الأدوية حلولية عالية في الدسم الذي يعزز بدوره دخولها السريع إلى الدماغ وإحداثها للتخدير الجراحي في زمن دورة واحدة (أقل من دقيقة).



الشكل 25-4: عود توزع الثيوبنتال بعد إعطاءه على شكل ـدبابة عن طريق الوريد.

هذه العوامل تستعمل في البدء لتحريض التخدير للإجراءات الجراحية القصيرة. وتنتهي تأثيراتها المخدرة بعود توزعها من الدماغ إلى الأنسجة الأخرى (شكل 25-4). ولكنها تخضع للاستقلاب الكبدي قبل أن يتم إطراحها من الجسم وهي مثبطة للتنفس والدوران، وبسبب إنقاصها لصبيب الدم الدماغي فهي تستطيع أيضاً أن تنقص الضغط داخل القحف.

2. **البنزوديازيبينات:** **Midazolam** يستعمل بشكل واسع كمعالجة مشاركة مع المخدرات الإنشاقية ومع الأفيونات الوريدية، وإن بدء تأثيراته العصبية المركزية أبطأ من الثيوبنتال، ولكن مدة تأثيره أطول. وقد حدثت حالات من التثبيط التنفسي بعد العمل الجراحي. وإن معاكسة بالـ Flumazenil يسرع من طور الاستشفاء من الميدازولام والبنزوديازيبينات الأخرى.

3. **مفارقة التخدير (-Dissociative A):** يسبب **الكيتامين (Ketamine)** حالة مفارقة التخدير حيث يكون المريض واعياً ولكنه مصاب بالجمود والتسكين والنساوة. والكيتامين هو معاكس لحمض الغلوتامات، يحصر تأثيرات الناقل المنبه على مستقبلاته NMDA (ن - ميتل - دي أسبرتات). ويعتبر هذا الدواء منبه قلبي. وقد يسبب هذا التأثير ازدياد الضغط داخل القحف وتفاعلات إسعافية تشمل عدم تكيف، إثارة، وإهلاسات تحدث خلال زوال تأثير الكيتامين المخدر ويمكن إنقاص هذه التفاعلات باستعمال البنزوديازيبينات بعد العمل الجراحي.

4. **الأفيونات:** **Morphine** و**Fentanyl** تستعمل كمثبطات لـ CNS (أكسيد الأزوت والبنزوديازيبينات) في برامج التخدير وهما ذات قيمة هامة عند المرضى ذوي الخطورة العالية والذين ليسوا مرشحين للتخدير العام. قد تسبب الأفيونات عن طريق الوريد صلابة جدار الصدر مما قد ينقص التهوية. قد يمكن معاكسة التثبيط التنفسي المحدث بهذه الأدوية بعد العمل الجراحي بإعطاء Naloxone. التخدير المهدئ العصبي **Neuroleptanesthesia** هو حالة من التسكين والنساوة ناجمة عن استعمال fentanyl مع droperidol وأكسيد الأزوت. وقد أدخلت أفيونات جديدة مشابهة للفانتيل للتخدير عن طريق الوريد. وقد استخدم في التحريض للتخدير كلاً من Alfentanil وremifentanil. إن زوال تأثيرات الـ remifentanil هي أسرع من بقية الأفيونات الأخرى المستعملة في التخدير بسبب استقلابه السريع بالدم والأنسجة الاخرى.

5. **Propofol:** يسبب الـ Propofol التخدير بشكل مشابه للباربيتورات الوريدية، وزوال تأثيره أسرع. يمتلك propofol تأثيرات مضاد للإقياء، ولا يتأخر زوال تأثيره (الاستشفاء) بعد إعطاءه تسريباً مديداً. يستعمل الدواء بشكل شائع في التخدير المتوازن والتخدير لمرضى العيادات الخارجية الجراحية. قد يسبب هبوط ضغط شرياني ملحوظ خلال التحضير التخديري، وهذا ناجم بشكل رئيسي كونه ينقص المقاومة الوعائية المحيطية. إن تصفيته الكلية من الجسم أسرع من الصبيب الدموي الكبدي، مما قد يظن بوجود آليات أخرى إضافية مسؤولة عن استقلابه بالإضافة للأنزيمات الاستقلابية الكبدية.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ومعرفة ملامح المتغيرات الرئيسية بشكل كاف لتمييزها عن المتغيرات الرئيسية وعن بعضها البعض.

التغايرات الرئيسية	الدواء الرئيسي	اسم المجموعة
Enplurane desflurane, Iso flurane Methoxyflurane, sevo flurane	Halothane	المخدرات الإنشاقية السائلة الطيارة
	Nitrous oxicle	المخدرات الإنشاقية الغازية
Thiamylal, methohexital	Thiopental	المخدرات الوريدية Barbiturates
Fentanly, alfentanip, remi fentanil	Morphine	Opioids
	Propofol	Phenols
	Midazolam	Benzodiazepines
	Ketamine	العامل المتناقض (مفارق)

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر حرفاً واحداً فقط من الإجابات أو المتممات بحيث يكون الأفضل في كل حالة:

1. مخدر غازي هالوجيني جديد، معامل انقسام دم: غاز 0.5 وقيمة MAC «التركيز الأدنى للمخدر» 1٪. أي من التنبأت التالية حول هذا العامل أكثر صحة (يعود للجدول 25-2 لمقارنة العوامل).
   (A) العامل الجديد سوف يكون أكثر فعالية من الهالوتان
   (B) سوف يستقلب بالكبد ليحرر شوارد الفلور
   (C) سوف يكون أكثر انحلالاً في الدم من الهالوتان
   (D) مخطط بدء تأثيره سوف يكون مشابه لأكسيد الأزوت
   (E) سوف يتحقق التوازن ما بين الضغط الجزئي الشرياني والوريدي لهذا الغاز ببطء
2. أي من العبارات التالية حول العوامل المخدرة خاطئة؟
   (A) تحدث ارتخاء بالليف العضلي القصبي خلال التخدير بالهالوتان
   (B) تحدث نفضات عضلية عادة خفيفة بالجرعات العالية من enflurane
   (C) يتبع إعطاء fentanyl غالباً صلابة في عضلات الصدر
   (D) استخدام الميدازولام خلال العمل الجراحي مع المخدرات الإنشاقية قد يطيل من مرحلة الشفاء بعد التخدير
   (E) لقد أثبت حدوث التهاب كبد شديد تالي لاستخدام الـ desflurane
3. رجل عمره 23 عاماً لديه فيوكروموسيتوما، ضغط الدم لديه 120/190 ملم زئبق والهيماتوكريت 50٪ وظائف الرئة والكلية طبيعية. ولديه ارتفاع في الكاتيكولامينات، وقد أظهر MEI وجود ورم بطني صريح. وقد استطب له إجراء عمل جراحي. من العوامل المدونة أدناه أي منها يجب عدم استعماله في بروتوكول التخدير لديه؟
   (A) Desflurane
   (B) Fentanyl
   (C) Halothane
   (D) midazolam
   (E) tiopental
4. أي من العبارات التالية حول أكسيد الأزوت هي صحيحة؟
   (A) لا يزال يفيد في بروتوكولات التخدير بسبب نقص تأثيراته المثبطة للقلب
   (B) يعتبر فقر الدم ضخم الأرومات من التأثيرات الشائعة عند إعطاءه لفترة أطول من ساعتان
   (C) هو من أهم المخدرات الإنشاقية قوة
   (D) هناك رابط مباشر ما بين أكسيد الأزوت وفرط الحرارة الخبيث
   (E) يطرح أكثر من 30٪ من أكسيد الأزوت عن طريق الاستقلاب الكبدي
5. أي من العبارات التالية حول قيم التركيز السنخي الأدنى للمخدر (MAC) هي أكثر صحة؟
   (A) المخدر ذو قيمة الـ MAC المنخفضة هو أقل فعالية
   (B) يعطي الـ MAC معلومات حول تناقص منحني جرعة ـ استجابة
   (C) يمتلك أكسيد الأزوت قيمة منخفضة جداً من الـ MAC

(D) تنقص قيم MAC عند المرضى المسنين
(E) يزيد الاستعمال المتزامن للإفيونات المسكنة من MAC المخدرات الإنشاقية

6. لقد تم اختيار التخدير الوريدي الكامل بالـ fentanyl لامرأة واهنة عمرها 72 عاماً سوف تخضع لجراحة قلبية. أي من العبارات التالية حول بروتوكول التخدير صحيح؟
(A) سوف تمتلك الأفيونات الوريدية تأثيرات قلبية منبهة مفيدة
(B) تسيطر الأفيونات على ارتفاع الضغط الشرياني الناجم عن التنبيه الجراحي
(C) يتوقع حدوث ارتخاء عضلات هيكلية هام
(D) قد تستيقظ المريضة خلال العمل الجراحي وتستطيع التذكر بعد الاستشفاء
(E) إن هذا المريض أقل احتمالاً أن يعاني من الآلام خلال الجراحة

7. أي من المخدرات الإنشاقية التالية تمتلك معامل إنقسام دم: غاز منخفض ولا تستخدم في التحضير لبدء التخدير بسبب كونها ذات رائحة لاذعة قوية مما قد يجعل المريض يتوقف عن التنفس (يمسك)؟
(A) Desflurane
(B) Enflurane
(C) Halothane
(D) Isoflurane
(E) Sevoflurane

العبارات 8-9: مريض عمره 20 عاماً تم اعداده لجراحة الفتق باستعمال مخدر الهالوتان مع أكسيد الأزوت وتوبوكورارين كمرخي للعضلات الهيكلية. تطور لدى المريض بسرعة تسرع قلبي وارتفع لديه الضغط الشرياني. حدث أيضاً صلابة عضلية هيكلية معممة مترافقة مع ارتفاع حرارة هام. أظهرت القيم المخبرية فرط بوتاسيوم الدم مع أحمضاض.

هذا الاختلاط غير الشائع للتخدير غالباً ما ينجم عن:
(A) تفعيل مستقبلات الدويامين الدماغية
(B) اعتلال عضلي وراثي المنشأ
(C) حصر العقد الذاتية
(D) الفيوكروموسيتوما
(E) تحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية نظيرة الودية

9. يجب أن يعالج المريض مباشرة بـ:
(A) Atropine
(B) Baclofen
(C) Dantrolene
(D) Endrophonium
(E) Succinylchoiine

10. المخدر الإنشاقي الذي يمتاز بسرعة تأثيره هو:
(A) Enflurane
(B) Isofluran
(C) Nitric oxide
(D) Nitroyen dioxide
(E) Nitrous oxide

11. إذا استعمل الكيتامين لوحده في التخدير في محاولة لإرجاع خلع مفصل الكتف، تأثيراته سوف تشمل:
(A) التسكين
(B) بطء قلبي
(C) هبوط ضغط شرياني
(D) صلابة عضلية
(E) تثبيط تنفسي

12. تؤدي عادة جرعة وريدية من الثيوبنتال إلى فقدان الوعي خلال 10-15 ثانية. إذا لم يعط أدوية أخرى، سوف يستعيد المريض وعيه في بضع دقائق. والسبب في ذلك أن الثيوبنتال هو:
(A) ركيزة جيدة للإفراز الأنبوبي الكلوي
(B) يطرح بهواء الزفير بسرعة
(C) يستقلب بالأنزيمات الاستقلابية الكبدية
(D) يعاد توزعه من الدماغ إلى الأنسجة الأخرى
(E) يفرز في الصفراء

13. إن التثبيط التنفسي التالي لاستعمال هذا العامل يمكن معاكسته بإعطاء الـ Flumazeni:
(A) Desflurane
(B) Fentanyl

(C) Ketanine
(D) Midazolam
(E) Propofol

14. يترافق استعمال هذا العامل بنسبة عالية من عدم التكيف. إهلاس حسي وإدراكي وأحلام اليقظة خلال مرحلة زوال التخدير:
(A) Diazepam
(B) Fentanyl
(C) Ketamine
(D) Midazolam
(E) Thiopental

15. إن الإقياء بعد العمل الجراحي هو غير شائع بهذا العامل الذي يعطى عن طريق الوريد، والمرضى لديهم القدرة على التنقل فوراً أكثر من هؤلاء الذين يعطون بقية المخدرات.
(A) Enflurane
(B) Ketamine
(C) Morphine
(D) Propofol
(E) Remifentanil

الإجابات:

1. تمتلك المخدرات الإنشاقية ذات الحلولية دم: غاز المنخفضة بدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة. يشبه العامل الجديد الموصوف هنا أكسيد الأزوت ولكنه أكثر منه قوة، كما هو مذكور بأنه ذو قيم MAC منخفضة. ليس جميع المخدرات الهالوجينية تخضع للاستقلاب الكبدي. الجواب (**D**).

2. يرتبط التهاب الكبد التالي للتخدير العام بالهالوتان، على الرغم من أن نسبة حدوث تنخر كبدي شديد هو فقط حوالي واحد من أصل 35000 حالة أعطي فيها الهالوتان، تقترح النتائج عند الحيوان بأن السمية الكبيرة للهالوتان ربما تنجم عن تشكل مستقلب سام ينتج بسبب نقص الأكسجة. لم تثبت التقارير حدوث سمية كبدية تالية لإعطاء الـ desflurane، هذا العامل هو أقل مركبات الهيدرو كربون المفلورة استقلاباً. كل العبارات الأخرى هي صحيحة. الجواب (**E**).

3. يحسس الهالوتان العضلة القلبية تجاه الكاتيكولامينات، قد تحدث اضطرابات النظم عند مرضى القلب الذي لديهم مستويات عالية من الإيبي نفرين والنور ايبي نفرين (مثل المرضى المصابين بالفيوكروموسيتوما). المخدرات الحديثة الأخرى أقل إحداثاً لاضطرابات النظم القلبي. الجواب (**C**).

4. لم يثبت تثبيط نقي العظام المحدث بأكسيد الأزوت عند المرضى المعرضين لأكسيد الأزوت لفترات تزيد عن ستة ساعات. ولكن فقر الدم ضخم الأرومات قد يكون عامل خطورة عند الطاقم الطبي العامل في غرف العمليات القليلة التهوية، إن أكسيد الأزوت هو أقل المركبات الإنشاقية فعالية، وهو مركب لا يحمل خطورة إحداث فرط الحرارة الخبيث. يطرح أكثر من 98٪ من الغاز عن طريق هواء الزفير. الجواب (**A**).

5. ترتبط قيمة MAC عكسياً مع الفعالية ـ قيمة MAC المنخفضة تعني بأن المخدر ذو فعالية كبيرة. لا يعطى الـ MAC معلومات عن منحني الجرعة الاستجابة. يمتلك desflurane معامل انقسام دم غاز الأقل من بين المخدرات الإنشاقية المتوفرة وقيد الاستعمال. مشاركة استعمال الأفيونات المسكنة مع المخدرات الإنشاقية تخفض قيمة الـ MAC. كما هي حالة غالبية مثبطات CNS، حيث يكون المريض المسن أكثر حساسية، لذلك فإن قيم MAC تكون أخفض. الجواب (**D**).

6. تستعمل جرعات عالية من الأفيونات (مثل Fentanyl و Morphine) عن طريق الوريد بشكل واسع في التخدير من أجل الجراحة القلبية كونها تعطي تسكيناً تاماً وتثبيطاً أقل للقلب من بقية المخدرات الإنشاقية. ولكنها ليست منبهة للقلب، ومن المحتمل أن يسبب fentanyl صلابة عضلية هيكلية أكثر من إحداثه للارتخاء. من سلبيات هذا الإجراء هو أن المريض يستطيع التذكر. لذلك يلجأ لإنقاص وعي المريض باستعمال البنزوديازبينات. من السلبيات الأخرى أيضاً حدوث ارتفاع ضغط شرياني نتيجة التنبيه الجراحي. قد يحتاج إلى إضافة موسع وعائي (مثل النتروبرسايد) أو حاصر بيتا (مثل الاسملول) للوقاية من ارتفاع الضغط الشرياني خلال العمل الجراحي. الجواب (**D**).

7. إن الرائحة اللاذعة القوية لـ desflurane تؤدي لنسبة حدوث عالية من السعال وأحياناً تشنج القصبات. ويسبب Desflurane تسرع قلبي مركزي ويزيد ضغط الدم. وعلى الرغم معامل الانقسام المنخفض دم: غاز. فإن التخدير به لا يؤدي دائماً إلى زوال تأثيره السريع. الجواب (**A**).

8. إن فرط الحرارة الخبيث هو تفاعل نادر مهدد للحياة قد يحدث في سياق التخدير العام بالمخدرات الهالوجينية والمرخيات العضلية الهيكلية خاصة السكسونيل كولين والتوبوكورارين. تشمل عوامل الاستعداد الوراثي اعتلال عضلي سريري يترافق مع طفرات على مستقبل Ryanodine في العضلات الهيكلية، مع تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية. الجواب (B).

9. إن الـ Dantrolene هو الدواء المفضل في معالجة فرط الحرارة الخبيث، حيث يمنع تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية للخلايا العضلية الهيكلية. يجب أخذ الإجراءات الكفيلة لخفض درجة حرارة الجسم، وارتفاع الضغط الشرياني وعود التوازن الشاردي والأساسي الحمضي. الجواب (C).

10. إن الهدف من هذا السؤال هو أن نذكر القارئ بوجود ثلاثة أكاسيد هامة من النتروجين. (NO): أكسيد النتريك وهو موسع وعائي قوي (انظر الفصل 19). ثاني أكسيد النتروجين (NO_2) وهو مخرش رئوي يشاهد نتيجة التخمر في مخازن الحبوب، وقد يسبب أذية رئوية مميتة عند العمال المزارعين. أكسيد الأزوت (N_2O) هو عامل مخدر إنشاقي تم مناقشته في هذا الفصل. الجواب (E).

11. الكيتامين هو منبه قلبي، يزيد نظم القلب والضغط الشرياني. هذا ناجم في جزء منه عن التنبيه الودي المركزي وربما تثبيط عود التقاط النور ابي نفرين في النهايات العصبية الودية. يسبب تسكين ونساوة مع المحافظة على المقوية العضلية وتثبيط قليل للتنفس. الجواب (A).

12. إن الحلولية العالية للثيوبنتال في الدسم يضمن له مرور السريع إلى CNS بعد إعطاءه جرعة وريدية عندما تهبط مستوياته الدموية. يتواجد الثيوبنتال في الدماغ ويعاد توزعه إلى الأنسجة الغنية بالتروية مثل الكبد والعضلات الهيكلية. وهكذا تنقص مستوياته الدماغية إلى النقطة التي يستعاد بها الوعي خلال بضع دقائق. يعتمد إطراح الثيوبنتال بشكل حاسم على استقلابه في الكبد حيث 10-15٪ منه يستقلب في الساعة. الجواب (D).

13. إن Flumazenil هو معاكس لمستقبلات البنزوديازبينات (انظر الفصل 22). فهو يسرع زوال تثبيط الجملة العصبية المركزية الناجمة عن الميدازولام بعد العمل الجراحي وكذلك يعاكس البنزوديازبينات الأخرى المستعملة في التخدير. وكون flumazenil ذو فترة تأثير قصيرة فهذا يحتم استعماله على شكل جرعات متعددة. يمكن معاكسة التأثيرات المركنة للبنزوديازبينات بسرعة بواسطة flumazenil أكثر من معاكسته للتثبيط التنفسي. إن استعمال flumazenil لا يمكنه أن يجنب الحاجة إلى المراقبة التنفسية الكافية وتأمين دعم تنفسي احتياطي عند الحاجة. الجواب (D).

14. الظاهرة الإسعافية الموصوفة هي عبارة عن تأثير جانبي غير مرغوب للكيتامين. إن إعطاء الديازيبام قبل استعمال الكيتامين مباشرة في التخدير ينقص من تواتر حدوث هذه التأثيرات. الجواب (C).

15. يستعمل الـ propofol بشكل كبير في التخدير المتوازن. وهو مناسب ليستعمل في يوم التخدير الجراحي. من الخصائص المفضلة لهذا الدواء تأثيره المضاد للإقياء وزوال تأثيره أسرع من بقية المخدرات الوريدية. لا يسبب propofol تأثيرات تراكمية، ربما هذا ناجم عن قصر نصف عمره الحيوي (2-8 دقيقة) في الجسم. يستعمل هذا الدواء أيضاً في إطالة مدة التركين في الحالات الحرجة الإسعافية. تنبه الأفيونات منطقة الزناد (CTZ) فتسبب الإقياء. الجواب (D).

جواب المهارة الحفظية: آليات المراسيل الخلوية
(انظر الفصل 2)

1. المستقبلات التي تعدل التناسخ المورثي: الستروئيدات الكظرية والقندية
2. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات الغشائية: الأنسولين
3. المستقبلات المفعلة لاكيناز Janus التي تعدل جزيئي STAT: السيتوكينات
4. المستقبلات المرتبطة مباشرة بالأقنية الشاردية: النيكوتينية (ACh). GABA، Glycine
5. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات بتوسط البروتينات G: العديد من المواد الداخلية (مثل الأستيل كولين، النورأدرينالين، السيروتونين) والأدوية
6. المستقبلات التي هي عبارة عن أنزيمات الأستيل كولين، أنزيم التحول أنجيوتانسين، مضخة صوديوم بوتاسيوم

26 المخدرات الموضعية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

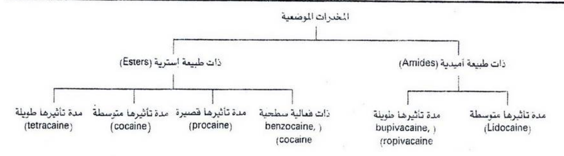
- وصف آلية حصار التنبيه العصبي بالمخدرات الموضعية.
- مناقشة العلاقة بين pH وPK_a وسرعة بدء تأثير المخدر الموضعي.
- تدوين العوامل التي تؤهب لحصار الألياف العصبية.
- تدوين التأثيرات السمية الرئيسة للمخدرات الموضعية.
- شرح الحصار المعتمد على استعمال المخدرات الموضعية.

المفاهيم

التخدير الموضعي هو حالة تحدث عندما يتم منع نقل التنبيه الحسي من منطقة موضعية في الجسم إلى الجملة العصبية المركزية. تتكون المخدرات الموضعية من مجموعة أدوية متشابهة كيميائياً تحصر أقنية الصوديوم في الأغشية القابلة للتنبيه. ولأن هذه الأدوية يمكن أن تطبق موضعياً أو حقناً في المنطقة المستهدفة، لذلك فإن المخدر سوف يكون محصوراً في منطقة موضعة، مثل القرنية أو الذراع. عندما تعطى هذه الأدوية وريدياً فإنها تمتلك تأثيرات على الأنسجة الأخرى. إن العديد من الأدوية مثل مضادات الهستامين وحاصرات بيتا تمتلك تأثيرات مخدرة موضعية هامة.

A. البنية الكيميائية والمجموعات: إن غالبية المخدرات الموضعية مشتقة من البنزين "benzene" ذات طبيعة إسترية أو أميدية. تم تصنيف المخدرات الموضعية بناء على خصائصها الكيميائية وعلى مدة تأثيرها (الشكل 26-1). إن جميع المخدرات الموضعية الشائعة الاستعمال تحمل على الأقل وظيفة أمينية ولذلك فهي أسس ضعيفة تصبح مشحونة باكتسابها للبروتون (H^+). كما تم المناقشة في الفصل الأول، تعبر pK_a عن درجة تشرح الدواء وpH عن الوسط. وبسبب احتمال وجود اختلاف ما بين Ph النسج عن الـ Ph الفيزيولوجي 7.4 (فمثلاً الـ pH تكون أقل من 6.4 في النسج المخموجة). لذلك سوف تختلف درجة تشرد الدواء. إن pK_a غالبية المخدرات الموضعية يقع ما بين 8.0 و9.0 (بنزوكائين هو المستثنى من ذلك). إن التباين في pH الذي يترافق مع الإنتان قد يؤثر تأثيراً هاماً على نسبة تحول الدواء المشرد إلى غير المشرد. السؤال عن الشكل الفعال للدواء (المشرد مقابل غير المشرد) سوف يتم مناقشته أدناه.

B. الحرائك الفارماكولوجية: إن العديد من المخدرات الموضعية قصيرة مدة التأثير تمتص بثبات من مكان الحقن إلى الدم. لذلك فإن مدة تأثير المخدر الموضعي محدودة ما لم ينقص الصبيب الدموي للمنطقة. قد يترافق ذلك بإعطاء مقبض وعائي (عادة مقلد ودي مشابه لألفا). مع المخدر الموضعي. يستثنى من هذه القاعدة الكوكائين حيث يمتلك تأثير مقلد للودي داخلي المنشأ (لأنه يثبط عود التقاط النور ابيي نفرين في النهايات العصبية).



الشكل 26-1: مجموعات المخدرات الموضعية وأمثلة هامة عليها.

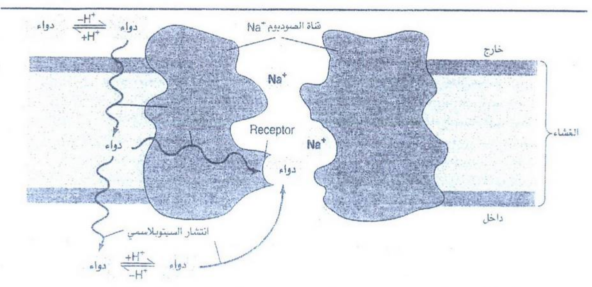
لذلك لا يحتاج الكوكائين إضافة مقبض وعائي. إن العوامل المديدة التأثير مثل Tetracaine وbupivacaivc أقل حاجة لإعطاء المقبضات الوعائية. إن الفعالية السطحية (القدرة على الوصول إلى الأعصاب السطحية عند تطبيقها على سطح الأغشية المخاطية) هي خاصية تمتلكها فقط بعض المخدرات الموضعية والتي تشمل Cocaine وbenzocaine.

يتم استقلاب المخدرات الموضعية الإسترية بواسطة كولين استراز البلاسمية وبشكل سريعاً. يتراوح نصف عمر البروكائين والكلورو بروكائين 1-2 دقيقة. يتم إماهة المخدرات الموضعية الأميدية في الكبد وأنصاف أعمارها تتراوح ما بين 1.8-6 ساعات. إن Bupivacaine و ropivacaine شديد الانحلال بالدسم وهما من المخدرات الموضعية المديدة التأثير. قد تزيد سوء وظيفة الكبد نصف العمر الإطراحي للمخدرات الموضعية الأميدية.

C. **آلية التأثير:** تحصر المخدرات الموضعية أقنية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج وتنقص دخول شوارد الصوديوم لداخل الخلية، وبالتالي تمنع من حدوث زوال الاستقطاب الغشائي وتحصر نقل كمون العمل. تصل المخدرات الموضعية إلى مستقبلاتها عبر الغشاء الخلوي أو عبر السيتوبلاسمي (شكل 26-2). حيث يجب على الجزيئة الدوائية أن تعبر الغشاء الدسم إلى السيتوبلاسمي. تصل الأشكال الأكثر انحلالاً (غير مشردة وغير مشحونة) إلى تراكيز داخل خلوية مؤثرة بسرعة أكبر من الأشكال المشردة. على العكس من ذلك، فعندما يتشرد الدواء (مشحون) في الوجه الداخلي للمحور يصبح أكثر فعالية في الحصار. وهكذا فإن كلاً من الأشكال المشردة وغير المشردة تلعب دوراً هاماً، أولاً في الوصول إلى مكان وجود المستقبل وثانياً في إحداث التأثير. إن ألفة قناة الصوديوم الموجودة ضمن المستقبل تعبر عن الحالة الوظيفية للقناة. فيما إذا كانت بحالة الراحة، فتح أو تعطيل. وهي تتبع نفس القوانين المعتمدة على الفولتاج التي وضعت في أدوية اضطرابات النظم الحاصرة لأقنية الصوديوم (انظر الفصل 14). في حال تساوي العوامل الأخرى فإن الألياف سريعة التنبيه تحصر أولاً ثم قبل الألياف بطيئة التنبيه.

D. **التأثيرات:**

1. **الأعصاب:** إن اختلاف حساسية الألياف العصبية تجاه المخدر الموضعي يرتبط بعدة عوامل منها قطر الليف، النخاعينية، ونسبة التنبيه العصبي الفيزيولوجي والتوضع التشريحي (جدول 26-1). عموماً تحصر الألياف الأصغر بسهولة أكبر من الألياف العصبية الأكبر وتحصر الألياف النخاعية بسهولة أكبر من الألياف غير المغمدة بالنخاعين. ويعتقد ذلك بأن الألياف المحدثة للألم تتنبه بسرعة وإن هذا الإحساس الألمي المحدث يتثبط اصطفائياً بهذه الأدوية. تحصر الألياف المتوضعة في المحيط لحزمة عصب ثخين بسرعة أكبر من تلك المتوضعة في المركز لأنها تتعرض مبكراً لتراكيز أعلى من المخدر الموضعي.



الشكل 26-2: مخطط تمثيلي لقناة الصوديوم في غشاء قابل للتنبيه (المحور العصبي) والطرق التي يمكن للمخدر الموضعي أن يصل فيها إلى المستقبل. إن شاردة الصوديوم غير قادرة على عبور القناة عندما يكون الدواء مرتبط مع المستقبل. ينتشر المخدر الموضعي عبر الغشاء بشكله غير المشرد. ويتواجد الشكل المشحون من الدواء في المسافات المائية الخلوية وخارج الخلوية.

جدول 26-1: قابلية حصار الألياف العصبية.

نوع الليف العصبي	وظيفته	قطره (مكرومتر)	مغمدة بالنخاعين	سرعة النقل متر/ثانية	الحساسية للحصار
نوع A					
ألفا	الحس العميق، الحركة	20-12	ثخينة	120-70	+
بيتا	اللمس، الضغط	12-5	ثخينة	70-30	++
غاما	المغزل العضلي	6-3	ثخينة	30-15	++
دلتا	الألم، الحرارة	5-2	ثخينة	30-12	+++
نوع B	الألياف فيما قبل العقد الذاتية	3>	رقيقة	15-3	++++
نوع C					
الجذر الظهر	الألم	1.2-0.4	غير مغمد	2.3-0.5	++++
الودي	الألياف ما بعد العقد	1.3-0.3	غير مغمد	2.3-0.7	++++

2. **الأنسجة الأخرى:** تم مناقشة تأثيرات هذه الأدوية على القلب في الفصل 14 (انظر العوامل المضادة لاضطراب النظم القلبي المجموعة I). تمتلك أيضاً غالبية المخدرات الموضعية تأثيرات حاصرة ضعيفة للنقل العضلي العصبي في العضلات الهيكلية، ولكن ليس هناك تطبيق سريري لهذه التأثيرات. قد يكون تحسين المزاج المحدث بالكوكائين ناجم عن تأثيره على الدوبامين أو أحد الأمينات التي تتوسط النقل الشبكي في الجملة العصبية المركزية.

E. **الاستعمال السريري:** غالباً ما تستعمل المخدرات الموضعية في العمليات الجراحية الصغرى، أيضاً تستخدم المخدرات الموضعية في التخدير الشوكي ولكي تحدث حصار ذاتي في حالات نقص التروية. لقد استعمل التسريب البطيء فوق الجافية وبتركيز قليل بنجاح في التسكين ما بعد العمل الجراحي (بنفس طريقة تسريب الأفيونات: الفصل31). ولكن الحقن المتكرر لجرعات المخدر فوق الجافية قد يؤدي إلى تسريع المناعة (Tachyphylaxis).

F. **التداخلات الدوائية:** قد تعزز التراكيز العالية من شوارد البوتاسيوم في الوسط خارج الخلوي من فعالية المخدر الموضعي، بينما ارتفاع تركيز شوارد الكالسيوم يعاكس فعاليتها.

G. **السمية:**

1. **تأثيرات عصبية مركزية:** تمتلك غالبية المخدرات الموضعية تأثيرات سمية هامة على الجملة العصبية المركزية. وإن جميع المخدرات الموضعية قادرة على إحداث تأثيرات مركزية كثيرة والتي تشمل صداع خفيف أو تركين. عدم راحة وتململ، رأرأة واختلاجات ارتجاجية مقوية. قد يلي الاختلاجات الحادة حدوث السبات مع تثبيط قلبي وتنفسي.
2. **تأثيرات قلبية وعائية:** تعتبر جميع المخدرات الموضعية موسعة للأوعية ما عدا الكوكائين. قد يطور المرضى الذين لديهم مرض قلبي حدوث حصار أو اضطرابات أخرى في الوظيفة الكهربائية للقلب عند وجود تراكيز بلاسمية عالية للمخدر الموضعي. قد يسبب Bupivacaine تأثيرات سمية قلبية وعائية شديدة، والتي تشمل اضطرابات نظم قلبي وهبوط ضغط شرياني، وذلك إذا أعطيت عن طريق الوريد. إن قدرة الكوكائين على إحداثه منع عود التقاط النور ابيي نفرين في مستوى المشابك العصبية الودية وتأثيرات الدواء المقبضة للأوعية يساهم في إحداثه للسمية القلبية وذلك عندما يتم إساءة استعمال الدواء. يسبب الكوكائين سمية قلبية تشمل ارتفاع ضغط شرياني شديد مع نزف دماغي، اضطراب نظم قلبي واحتشاء عضلة قلبية.
3. **تأثيرات سمية أخرى:** يستقلب Prilocaine إلى مستقلبات قادرة على إحداث الميثهيموغلوبين. تستقلب المخدرات الموضعية الإسترية إلى مستقلبات قد تشكل الأضداد عند بعض المرضى. إن التفاعلات التحسسية نحو المخدرات الموضعية نادرة ويمكن تفاديها باستخدام المخدرات الموضعية من المجموعة الأميدية. إن التراكيز العالية من المخدر الموضعي قد تسبب تأثيرات عصبية موضعية سمية والتي منها أذية نسيجية وضعف وظيفي دائم.
4. **معالجة السمية:** من الأفضل معالجة السمية الشديدة عرضياً. تعالج الاختلاجات بإعطاء الديازيبام وريدياً أو الباربيتورات قصر التأثير مثل الثيوبنتال. وفرط التهوية يفيد فيها إعطاء الأكسجين. قد يستعمل أحياناً أدوية حاصرة للوصل العصبي العضلي للسيطرة على الاختلاجات العنيفة. من الصعوبة معالجة السمية القلبية لـ Bupivacaine الناجمة عن فرط الجرعة وقد تسبب تأثيرات مميتة عند البالغين الشاب الأصحاء.

> **مهارة حفظية: السمية القلبية للمخدرات الموضعية**
> **(انظر الفصل 14)**
>
> اشرح كيف يسهل فرط بوتاسيوم الدم حدوث السمية القلبية للمخدرات الموضعية. جواب المهارة الحفظية موجود في آخر الفصل.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ميزات المتغايرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، وكذلك تمييز العوامل الهامة إلى أي مجموعة دوائية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	المتغايرات الرئيسية	عوامل أخرى هامة
الإسترية	Procaine	Cocaine, tetracaine	Benzocaine
الأميدية	Lidocaine	Bupivacaine	Etido caine, prilocaine

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير المتممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر حرف واحد كجواب أو متمم حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. تشمل خصائص المخدرات الموضعية كل ما يلي عدا:
   (A) حصر أقنية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج
   (B) أفضلية الارتباط بالأقنية أثناء الراحة
   (C) تنقص ناقلية التنبيه العصبي
   (D) تزيد من فترة العصيان الغشائي
   (E) تمتلك تأثير على القوية الوعائية
2. إن pK_a الليدوكائين 7.9 و pH النسيج المخموج 6.9، لذا سوف يكون الجزء المشرد من الدواء:
   (A) 1٪
   (B) 10٪
   (C) 50٪
   (D) 90٪
   (E) 99٪
3. أي من العبارات التالية حول الحصار العصبي المحدث بالمخدر الموضعي أكثر صحة؟
   (A) الحصار سريع بدء التأثير في النسج المخموجة.
   (B) الحصار سريع بدء التأثير في الألياف غير المغمدة بالنخاعين
   (C) الحصار بطيء بدء التأثير في حال نقص كلس الدم
   (D) الحصار سريع بدء التأثير في حال فرط بوتاسيوم الدم
   (E) الحصار بطيء بدء التأثير في الأعصاب العصبية المحيطية أكثر من المركزية
4. التأثير الأكثر أهمية غير الملحوظ لإعطاء جرعة وريدية كبيرة من المخدر الموضعي هو:
   (A) تشنج القصبات
   (B) أذية كبدية
   (C) أذية عصبية
   (D) قصور كلية
   (E) اختلاجات
5. العوامل التي تؤثر على فعالية المخدرات الموضعية تشمل جميع ما يلي عدا:
   (A) التروية الدموية للنسيج الذي يتم الحقن فيه
   (B) فعالية أنزيم الكولين استراز في المنطقة
   (C) استعمال مقبضات الأوعية الدموية

(D) مقدار المخدر الموضعي المعطى

(E) قيمة pH النسيج

6. لديك فلاكونة (Vial) تحتوي على 4 مل من محلول ليدوكائين 2%. فما هو مقدار الليدوكائين الموجود في 1 مل؟

(A) 2 ملغ

(B) 8 ملغ

(C) 20 ملغ

(D) 80 ملغ

(E) 200 ملغ

7. أي من العبارات التالية حول سمية المخدرات الموضعية أكثر صحة؟

(A) من المحتمل حدوث تأثيرات قلبية وعائية خطيرة باستعمال tetracaine أكثر من Bulivacaine

(B) قد يحدث التسمم بالسيانيد بعد حقن جرعات كبيرة من الليدوكائين خاصة عند مرضى المصابين بمرض رئوي

(C) قد ينبه حقن المخدر الموضعي وريدياً فعالية ناظم الخطى القلبية الهاجرة

(D) تترافق فرط الجرعة مع فرط التهوية من المفيد تصحيح الحماض وإنقاص البوتاسيوم خارج الخلوي

(E) تسبب غالبية المخدرات الموضعية تقبض وعائي.

8. إضافة الابي نفرين إلى محلول الليدوكائين من أجل الحصار العصبي المحيطي سوف يؤدي إلى

(A) زيادة خطورة الاختلاجات

(B) زيادة مدة تأثير المخدر الموضعي

(C) كلأ من A وB

(D) ليس A وB

9. يحتاج طفل إلى عدة عمليات جراحية صغرى على البلعوم الأنفي. أي من الأدوية التالية ذات فعالية سطحية وتأثيرات مقبضة للأوعية حيث تنقص نزف الأغشية المخاطية؟

(A) Benzocaine
(B) Bupivacain
(C) Cocaine
(D) Lidocaine
(E) Procaine
(F) Ropivacaine
(G) Tetracaine

10. أعطيت امرأة عمرها 24 عاماً تخدير فوق الجافية لإزالة الألم أثناء المخاض. وكان الدواء المختار بطيء بدء ومديد التأثير أكثر من بقية المخدرات الموضعية الأخرى. ولسوء الحظ تم حقن المخدر الموضعي وريدياً فسبب هبوط ضغط دموي ملحوظ واضطراب نظم قلبي. فما هو الدواء الأكثر احتمالاً؟

(A) Benzocaive
(B) Bupivacaine
(C) Cocaine
(D) Lidocaine
(E) Procaine
(F) Ropivacaine
(G) Tetracaine

توجيهات (العبارات 11-12): الأسئلة المتصالبة في هذا القسم مؤلفة من خيارات ذات أحرف ومتبعة بعبارات مرقمة. اختر لكل عبارة مرقمة حرف واحداً فقد حيث يكون الأقرب لها. كل واحد من الخيارات ذات الأحرف يمكن اختياره مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره إطلاقاً.

(A) Benzocaine
(B) Bupivacaine
(C) Cocanie
(D) Lidocaine
(E) Procaine
(F) Ropivacaine

11. ينحل هذا الدواء ببطء بالسوائل المائية، ويبقى في مكان تطبيقه ولا يمتص إلى الدوران الجهازي. وهو ذو فعالية سطحية وتأثيراته السمية قليلة

12. يمتلك هذا الدواء فعالية سطحية ضعيفة، مدة تأثير قصيرة، وهو ذو بنية إسترية

الأجوبة

1. ترتبط المخدرات الموضعية بأقنية الصوديوم التي تكون مفتوحة وبحالة عدم فعالية. زوال تأثير الدواء الحاصر أبطء 10–1000 مرة من عود فعالية الأقنية المتعطلة (غير الفعالة). الأقنية التي بحالة الراحة تمتلك جاذبية أقل تجاه المخدرات الموضعية. الجواب (**B**).
2. عندما يكون الدواء أساس ضعيف، سوف يتشرد (مرتبط بالبروتون) في وسط يكون فيه pH أقل من pK_a. حيث أن pH المعطى يكون أقل بـ 1 لغ (أكثر بالحمض) من pK_a. نسبة الدواء المشرد إلى غير المشرد سوف تكون تقريباً 10:90. الجواب (**D**). (تذكر من الفصل الأول بأن pH تساوي pK_a، فإن النسبة تكون 1:1، اختلاف في وحدة لغاريتم واحدة النسبة (تقريباً) 10:90 وفي حال وحدتين لغاريتم اختلاف تكون النسبة 1:99 وهكذا إلخ.......
3. إن الألياف العصبية صغيرة القطر أكثر حساسية للمخدر الموضعي ويتم حصارها بسرعة أكبر من الألياف العصبية الكبيرة. وبما أن تركيز الدواء الموضعي يتناقص مع زوال تأثير المخدر الموضعي، يستمر حصار الألياف الصغيرة ويعود الحس إليها متأخراً. الجواب (**D**).
4. من التأثيرات المدونة، فإن من أهم التأثيرات الناجمة عن زيادة جرعة المخدر الموضعي (لكل من الأميدية والإسترية) هي تأثيرات على الجملة العصبية المركزية. تشمل مثل هذه التأثيرات تركين، تململ وعدم راحة، رأرأة، اختلاجات وسبات وتثبيط تنفسي. يستعمل الديازيبام لمعالجة الاختلاجات الناجمة عن المخدرات الموضعية، عادة لا يوجد تأثيرات هامة على الدوران والتنفس. الجواب (**E**).
5. تماه المخدرات الموضعية الإسترية في البلاسما (والنسج) بواسطة الكولين استراز الكاذبة. وهذه الأدوية ركيزة ضعيفة للكولين استراز، ولا تلعب فعالية هذا الأنزيم دوراً في إنهاء فعل المخدرات الموضعية. الأشخاص المصابين بعيوب وراثية في الكولين استراز من غير الطبيعي أن يكونوا حساسين للبروكائين والإسترات الأخرى. الجواب (**B**).
6. إن حقيقة وجود 4 مل من محلول الليدوكائين غير مناسبة، حيث أن 2٪ من أي دواء يحتوي 2 غرام في 100 مل. فإن مقدار الليدوكائين في 1 مل من المحلول 2٪ هو 0.02 غرام أو 20 ملغ. الجواب (**C**).
7. إن الاحمضاض التالي لنقص الأكسجة النسيجية يعتبر وسط مفضل لظهور سمية المخدر الموضعي وذلك لأن هذه الأدوية ترتبط بشراهة (أو تتحرر بسرعة أقل) من مواقع الارتباط على قناة الصوديوم عندما تكون بحالة مشحونة. (لاحظ أنه قد يبطء بدء التأثير العلاجي لأن المخدر الموضعي المشرد ينفذ عبر الأغشية ببطء: انظر النص)، ينزع فرط بوتاسيوم الدم استقطاب الأغشية، الذي أيضاً يعتبر موقع ارتباط مفضل للمخدرات الموضعية. تنقص الأكسجة من الاحمضاض وفرط بوتاسيوم الدم. الجواب (**D**).
8. سوف يزيد الابيي نفرين من مدة الحصار العصبي عندما يعطى مع المخدرات الموضعية القصيرة والمتوسطة مدة التأثير. وكنتيجة للتقبض الوعائي سوف يطيل من مدة الحصار العصبي، مما يقلل الحاجة للمخدر وبالتالي ينقص من خطورة السمية مثل إنقاصه للاختلاج. الجواب (**B**).
9. الكوكائين هو الوحيد من المخدرات الموضعية الذي يمتلك فعالية داخلية مقبضة للأوعية. وكذلك يمتلك فعالية سطحية هامة والتي تعتبر ميزة مفضلة لجراحة البلعوم والعنق والرأس. وهو مركب إستري. الجواب (**C**).
10. يجب أن تكون قادراً على تحديد هذا الدواء كال Bupivacaine كونه ذو مدة تأثير طويلة. بشكل غير مشابه لليدوكائين، يسبب Bupivacaine تأثيرات على الخلايا القلبية الطبيعية. الإعطاء العارض Bupivacaine قد يسبب اضطراب نظم قلبي ووهط قلبي وعائي. الجواب (**B**).
11. إن Benzocaine هو مركب إستيري. يستعمل في التخدير السطحي الموضعي. وهو يستعمل لتخدير ماسحة سطحية كبيرة بما فيها التجويف الفموي بسبب قلة سميته. الجواب (**A**).
12. إن Procain هو مركب إستيري قصير مدة التأثير وتأثيره السطحي مهمل. الجواب (**E**).

جواب المهارة الحفظية: السمية القلبية للمخدرات الموضعية

(انظر الفصل 14)

ترتبط حاصرات أقنية الصوديوم مثل المخدرات الموضعية بسرعة أكبر مع أقنية الصوديوم المفتوحة (الفعّالة) أو غير الفعّالة. إن فرط بوتاسيوم الدم ينزع استقطاب كمون الغشاء أثناء الراحة، لذلك فإن العديد من أقنية صوديوم تكون في حالة عدم تفعل. (على عكس ما يحدث في فرط كالسيوم الدم الذي يؤهب لفرط استقطاب كمون الراحة وينقص من حصار أقنية الصوديوم).

27 المرخيات العضلية الهيكلية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آلية النقل في اللوحة المحركة الانتهائية (العصبية - العضلية) والنقاط التي تؤثر فيها الأدوية على مستوى هذه اللوحة.
- تحديد الحاصرات العصبية العضلية غير النازعة للاستقطاب وواحد من الحاصرات النازعة للاستقطاب ومقارنة حرائكها الفارماكولوجية.
- وصف الاختلافات ما بين الحاصرات النازعة للاستقطاب وغير نازعة لاستقطاب من حيث التكزز وقوة النفضات ما بعد التكزز.
- وصف طريقة معاكسة الحصار غير النازع للاستقطاب.
- تدوين الأدوية الرئيسة المستعملة في معالجة التشنج العضلي الهيكلي ووصف آليات التأثير.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 27-1: التعاريف.

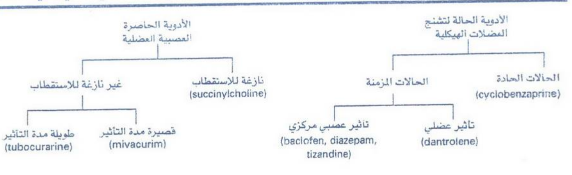
المصطلح	التعريف
الحصار النازع للاستقطاب	شلل عضلي عصبي ناجم عن استمرار نزع الاستقطاب في اللوحة الانتهائية، مثالها Succinylcholine
إزالة التحسس	طور من الحصار الناجم عن حاصر نازع للاستقطاب، يحدث خلالها عود استقطاب ولكنه أقل من الطبيعي استجابة للمقلدات (الأستيل كولين والسكسونيل كولين)
فرط الحرارة الخبيث	فرط حرارة ناجم عن تحرر شديد للكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية مؤدياً إلى تقلص غير مسيطر عليه وتنبيه الاستقلاب في العضلات الهيكلية
الحصار غير النازع للاستقطاب	شلل عضلي عصبي ناجم عن معاكسة دوائية على مستقبل الأستيل كولين في اللوحة المحركة مثاله المعاكسة توبوكورارين
حالات التشنج	دواء ينقص شدة المقوية العضلية الشاذة (تشنج) دون أن يحدث شلل، مثاله Baclofen, dantrolene
الحصار المتوازن	مرادف للحصار غير نازع للاستقطاب

المفاهيم:

تقسم الأدوية في هذا الفصل إلى مجموعتين غير متشابهتين (شكل 27-1). **الأدوية الحاصرة العصبية العضلية** وتستعمل لإحداث شلل عضلي لكي يسهل عملية الجراحة أو التهوية الاصطناعية. **الأدوية الحالة للتشنج** تستعمل لإنقاص شدة المقوية العضلية الشاذة الناجمة عن مرض عصبي أو عضلي في اللوحة الانتهائية.

الأدوية الحاصرة العصبية العضلية

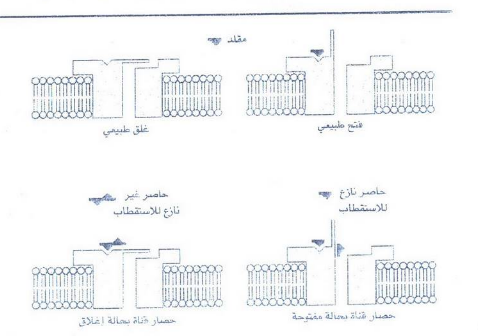
A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** يثار تقلص العضلات الهيكلية بعملية النقل الكولينرجي النيكوتيني. حصار النقل في اللوحة المحركة (تتواجد المستقبلات النيكوتينية في التشكل البنيوي لما بعد الوصل) يفيد سريرياً في إحداثه للارتخاء العضلي المطلوب للعمل الجراحي. تتشابه الحاصرات العصبية العضلية بنيوياً مع الأستيل كولين. غالباً ما تكون معاكسات (نموذج غير نازع للاستقطاب) والدواء الرئيسي لهذه المجموعة **Tubocurarine**. يستعمل حاصر عصبي عضلي واحد سريرياً **succinylcholine** وهو مشابه للمستقبلات النيكوتينية في اللوحة المحركة (نموذج نازع للاستقطاب).



الشكل 27-1: المجموعات والأدوية الرئيسية التي تم مناقشتها من هذا الفصل.

B. الأدوية الحاصرة العصبية العضلية غير النازعة للاستقطاب:

1. **الحرائك الفارماكولوجية**: تعطي جميع العوامل حقناً خلالياً. إن الأدوية التي تستقلب بالكولين استراز البلاسمية (مثل mivacunum) أو تطرح في الصفراء (مثل Vecuronium) هي أدوية ذات مدة تأثير أقصر من تلك الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية (مثل tobocurarine, pancuronium, doxacurium). تشمل تصفية Atracurium تحولها العفوي (إطراح هوفمان) إلى الـ Laudanosine ومنتجات أخرى التي تعتمد بشكل كبير على وظيفة الكبد والكلية.
2. **آلية التأثير**: تمنع الأدوية غير النازعة للاستقطاب من تأثير الأستيل كولين في العضلات الهيكلية في اللوحة الانتهائية (شكل 27-2) تؤثر كحاصرات تنافسية أي أنه يمكن التغلب على الحصار بازدياد مقدار الأستيل كولين (ACh) في الفجوة المشبكية. فهي تعمل على منافسة الأستيل كولين على مستقبلاته، ويمكن معاكسة تأثيراتها بإعطاء مثبطات الكولين أستراز. بعض الأدوية قد تعمل مباشرة على إغلاق الأقنية تحت تأثير مستقبل الأستيل كولين. إن المقوية ما بعد التكززية محتفظ بها بتأثير هذه الأدوية ولكن التوتر الموجود خلال التكزز يزول بسرعة. انظر الجدول 27-2 لزيادة الإيضاح.



الشكل 27-2: التداخل الدوائي مع مستقبل الأستيل كولين في اللوحة الانتهائية العصبية العضلية. الأعلى: الأستيل كولين: مقلد طبيعي، يفتح أقنية الصوديوم. الأسفل على اليسار: حاصرات غير نازعة للاستقطاب ترتبط مع المستقبل مانعة فتح القناة. الأسفل على اليمين: السكسونيل كولين يسبب نزع استقطاب بدئي (تحزمات عضلية) ومن ثم يستمر نزع الاستقطاب القناة، الذي يؤدي إلى ارتخاء عضلي.

جدول 27-2:مقارنة بين حاصر عصبي عضلي غير نازع للاستقطاب (Tubocurauine) مع حاصر نازع للاستقطاب (Succinylholine).

الطريقة	Tubocurarine	Succinylcholine	
		الطور الأول	الطور الثاني
إعطاء التوبوكورارين	تساندي	تعاكسي	متزايد
إعطاء السكونيل كولين	تعاكسي	تساندي	متزايد
تأثير النيوستغمين	تعاكسي	متزايد	تعاكسي
التأثير المنبه البدئي للعضلات الهيكلية	لا يوجد	حزمية	لا يوجد
الاستجابة للتنبيه التكززي	غير مديدة	مديدة	غير مديدة
تقوية ما بعد التكزز	نعم	لا	نعم

C. **الأدوية الحاصرة العصبية العضلية النازعة للاستقطاب:**

1. **الحرائك الفارماكولوجية:** يتألف السكسونيل كولين من جزئيتين من الأستيل كولين مرتبطتين بالنهايات. يستقلب السكسونيل كولين بواسطة أنزيمات كولين استراز البلاسمية (butyrylcholinesterase أو pseudocholinesterase). وهي التي تحدد مقدار الدواء الواصل إلى اللوحة المحركة. عندما يعطى جرعة وحيدة فإن مدة تأثيره فقط لبضع دقائق. قد يطول الحصار عند المرضى ذوي الاختلاف الوراثي للكولين استراز (المسؤول عن استقلاب السكسونيل كولين)، حيث لا يستقلب السكسونيل كولين بسرعة بواسطة الكولين استراز.

2. **آلية التأثير:** تؤثر الحاصرات النازعة للاستقطاب بشكل مشابه لمقلدات النيكوتين وتنزع استقطاب اللوحة المحركة العصبية العضلية (الشكل 27-2). يترافق نزع الاستقطاب البدئي غالباً بنفضات وتقلصات حزمية. ولأن التوتر العضلي لا يمكن المحافظة عليه في العضلات الهيكلية بدون عود الاستقطاب ونزع أستقطاب دوري في اللوحة المحركة فإن استمرار نزع الاستقطاب ينجم عنه ارتخاء وشلل عضلي. إن بعض الآراء تقترح بأن الحاصرات غير النازعة للاستقطاب تستطيع إغلاق أقنية اللوحة المحركة.

   عندما تعطى تسريباً وريدياً متواصلاً. يتبدل تأثير السكسونيل كولين من نزع الاستقطاب المستمر (الطور I) إلى عود استقطاب تدريجي مع مقاومة لنزع الاستقطاب (طور II) مثال الحصار شبيه بالكورار. (شكل 27-2).

D. **معاكسة الحصار:** يعاكس تأثير الحاصرات غير النازعة للاستقطاب بثبات من خلال زيادة تركيز الناقل الطبيعي على مستوى مستقبلاته. ويمكن أن ينجز ذلك بإعطاء مثبطات كولين استراز مثل الـ neostigmine أوPyridostigmine. على العكس من ذلك فإن الشلل الناجم عن الحاصرات النازعة للاستقطاب يزداد بإعطاء مثبطات كولين استراز خلال الطور I. خلال الطور II. فإن الحصار الناجم عن السكسونيل كولين يمكن معاكسته بإعطاء مثبطات كولين استراز.

E. **السمية:**

1. **الشلل التنفسي:** قد تؤدي الجرعات الكبيرة من الحاصرات العصبية العضلية إلى شلل تنفسي مباشرة. وإذا لم يتم تأمين تهوية اصطناعية للمريض فإنه يموت اختناقاً.

2. **التأثيرات الذاتية وتحرر الهيستامين:** تنبه العقد الذاتية بالسكسونيل كولين وتحصر بالدي توبوكورارين. ينبه السكسونيل كولين أيضاً المستقبلات الموسكارينية في العضلة القلبية، بينما Vecuronium هو عامل حاصر متوسط التأثير. التوبوكورارين هو أكثر هذه العوامل في إحداثه تحرراً للهيستامين، ولكن قد ينجم التحرر أيضاً باستعمال Atracurium وmivacurium وsuccinyldnoline. يبين الجدول 27-3 ملخص هذه التأثيرات الذاتية.

3. **تأثيرات نوعية للسكسونيل كولين:** يعتبر الألم العضلي شكاية شائعة بعد العمل الجراحي. وقد يحدث أذية عضلية. قد يسبب السكسونيل كولين فرط بوتاسيوم الدم، خاصة عند مرضى الحروق وأذيات النخاع الشوكي، سوء وظيفة العصب المحيطي والحثل العضلي. وقد يتحرض الإقياء نتيجة ازدياد الضغط داخل المعدة.

جدول 27-3: التأثيرات الذاتية لأدوية الحصار العصبي العضلي

اسم الدواء	تأثيره على العقد الذاتية	تأثيره على المستقبلات الموسكارينية القلبية	قدرته على تحرير الهيستامين
غير نازعة الاستقطاب Atracuium	لا يؤثر	لا يؤثر	خفيف
Mivacurium	لا يؤثر	لا يؤثر	خفيف
Pancuronium	لا يؤثر	حصار متوسط	لا يؤثر
Tubocurarine	حصار	لا يؤثر	متوسط
Vecuronium Pipecuronium Rocuronium	لا يؤثر	لا يؤثر	لا يؤثر
النازعة للاستقطاب Succinylcholine	تنبيه	تنبيه	خفيف

4. **التداخلات:** إن المخدرات الإنشاقية خاصة isoflurane تقوي وتطيل من الحصار العصبي العضلي. كذلك الصادات الأمينوغليكوزيدية وأدوية اضطراب النظم القلبية تطيل من التأثير المرخي لحاصرات الوصل العصبي العضلي ولكن بدرجة قليلة.

مهارة حفظية: السيطرة العصبية الذاتية على النظم القلبي

(انظر الفصل 6)

يستطيع التوبوكورارين أن يمنع بطء القلب المحدث بالفنيل إفرين ولكن لا يؤثر على بطء القلب المحدث بالنيوستغمين. علل السبب؟ *جواب المهارة الحفظية في نهاية الفصل.*

الأدوية الحالة للتشنج العضلي

تترافق بعض الأمراض المزمنة في الجملة العصبية المركزية (مثل الشلل الدماغي التصلب اللويحي، السكتة الدماغية) مع ازدياد شاذ في فعالية المنعكسات في السبل العصبية المسؤولة عن العضلات الهيكلية، وتسبب بالنتيجة تشنج عضلي مؤلم. تتأثر السيطرة على المصرة المثانية والشرجية في غالبية الحالات وقد يتطلب إعطاء الأدوية الذاتية لمعالجتها. وفي حالات أخرى فإن الأذيات الحادة والتهاب العضلات يسبب تشنج وألم. مثل هذا التشنج المؤقت يمكن إنقاصه بإعطاء المعالجة الدوائية المناسبة.

إن الهدف من المعالجة الحالة للتشنج العضلي في الحالات المزمنة والحادة هو إنقاص المقوية العضلية الهيكلية المفرطة دون إنقاص القوة العضلية. ينجم عن إنقاص التشنج إنقاص الألم وتحسين الحركية.

A. **الأدوية المستعملة في التشنج المزمن:**

1. **التصنيف:** لا تتشابه الأدوية الحالة للتشنج مع الأستيل كولين من حيث البنية أو التأثير. فهي تؤثر في الجملة العصبية المركزية أو الخلية العضلية أكثر من تأثيرها في اللوحة المحركة العصبية العضلية. تشمل الأدوية الحالة للتشنج المستعملة في معالجة الحالات المزمنة المذكورة أعلاه **diazepam** وهو مركب بنزديازبين (انظر الفصل 22). **Baclofen** وهو مقلد للغابا، **Tizanidine** مشابه لـ Clonidine و**dantrolene** وهو مركب يؤثر على الشبكة الهيولية العضلية في العضلات الهيكلية. تستعمل هذه المركبات غالباً عن طريق الفم. قد تستجيب الحالات المعندة على حقن baclofen ضمن القناة الشوكية. يمكن أن ينقص الذيفان الوشيقي المحقون ضمن العضلات من الألم الناجم عن التشنج الشديد. (انظر الفصل 6) وله تطبيقات في كثير من الاضطرابات التشنجية المعممة (مثل الشلل الدماغي). Gabapentin، دواء مضاد للصرع، يبدو أنه يفيد كحال للتشنج عند المرضى المصابين بالتصلب العديد.

2. آلية التأثيرات: تعمل الأدوية الحالة للتشنج بآليات متعددة. ثلاثة من الأدوية تؤثر على النخاع الشوكي. Diazepam: يسهل عمل الغابا على مستوى ما قبل المشبك. baclofen: يؤثر كمقلد لـ $GABA_B$، Tizanidine، مركب أميدازولي مشابه للكلونيدين، يقوي التأثير المثبط ما بعد وما قبل المشبك في النخاع الشوكي. تنقص الأدوية الثلاثة من المقوية في الأعصاب الحركية الشوكية الرئيسة.

Dantrolene: يؤثر في الخلية العضلية الهيكلية بإنقاصه تحرر الكالسيوم الفعّال من الشبكة الهيولية العضلية، ويستعمل أيضاً في معالجة فرط الحرارة الخبيثة وهي مرض مرتبط بالمورثات يتميز بتحرر كبير جداً للكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية للعضلات الهيكلية، لذلك فبعض الحالات النادرة يمكن إثارة حدوث فرط حرارة خبيثة في سياق التخدير العام باستخدام السكسونيل كولين أو توبوكورارين (انظر الفصل 25). يعطى في هذه الحالة الإسعافية، dantrolene عن طريق الوريد.

3. السمية: يلاحظ حدوث تركين هام باستعمال الديازيبام ولكنه تركين خفيف مقارنة مع الأدوية المنومة المركنة الأخرى عندما يعطى بالجرعات التي تحث على ارتخاء عضلي، إن baclofen أقل إحداثاً للتركين من الديازيبام. يسبب dantrolene ضعف عضلي هام ولكنه أقل تركيناً من الديازيبام أو الباكلوفين. قد يسبب Tizanidine نعاس وهبوط ضغط شرياني.

B. الأدوية المستعملة في التشنج العضلي الحاد: هناك العديد من الأدوية التي يمكن أن تفيد في معالجة التشنج العضلي الناجم عن الأذيات العضلية. معظم هذه الأدوية مركنة وتؤثر على جذع الدماغ والحبل الشوكي. **Cyclobenzaprine**، الدواء الكلاسيكي في هذه المجموعة. ويعتقد أنه يؤثر على جذع الدماغ من خلال تداخله مع المنعكسات متعددة المشابك حيث يحافظ على المقوية العضلية الهيكلية. الدواء فعّال عند إعطائه عن طريق الفم وله تأثيرات هامة مركنة ومضادة للموسكارين. وقد يسبب هذا الدواء تخليط ذهني وإهلاسات عند بعض المرضى. لا يفيد في التشنج العضلي الناجم عن الشلل الدماغي أو أذيات النخاع الشوكي.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. ومعرفة جيدة لميزات المتغايرات الرئيسة بحيث يمكن تمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض وكذلك يجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	المتغايرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
حاصرات عصبية عضلية غير نازعة للاستقطاب	Tubocurarine		Pancuronium
اطراحها كلوي مديدة التأثير اطراح كبدي، متوسطة مدة التأثير	Vecuronium		Rocuronium
استقلاب عضوي أو بأنزيمات كولين استراز البلاسمية (ChE) متوسطة قصيرة مدة التأثير	Atracurium	Cisatracurium	Mivacurium
حاصرات نازعة للاستقطاب	Succinylchdine		
الأدوية الحالة للتشنج	Diazepam, baclofen, dantrolene, tizanidine, botulinum toxin	Cyclobenzaprine	

ChE: كولين استراز (يتقوض الـ Atracurium، mevacurium يستقلب بالـ ChE البلاسمية.

الأسئلة

توجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواب واحد فقط أو متمم للسؤال حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. تشمل خصائص الطور الأول من الحصار العصبي العضلي لنزع الاستقطاب:

(A) سهولة معاكسته باستعمال المعاكسات الدوائية

(B) حصار موسكاريني ملحوظ

(C) تحزمات عضلية في المراحل المتأخرة من الحصار

(D) يمكن معاكسته بالبيريدوستغمين
(E) حدوث توتر عضلي مديد خلال مرحلة التنبيه التكززي

العبارات 2-3: خضع مريض لعمل جراحي لمدة ساعتان. تم تخديره باستعمال ايزوفلوران، أعطي الميدازولام ومرخي عضلي غير نازع للاستقطاب. في نهاية العمل الجراحي أعطي glycopyrrolate ومن ثم البيريدوستغمين.

2. السبب الرئيسي لإعطاء glycopyrrolate هو:
(A) الوقاية من تشنج العضلات الملس الهضمية
(B) معاكسة التأثيرات المرخية للعضلات
(C) تأمين التسكين بعد الجراحة
(D) منع تنبيه المستقبلات الموسكارينية القلبية
(E) تعزيز تأثير البيريدوستغمين

3. قد يكون ليس هناك حاجة لاستعمال glycopyrrolate خلال معاكسة التأثير المرخي غير النازع للاستقطاب إذا استعمل العامل التالي:
(A) Atracurium
(B) Mivacurium
(C) Pancuronium
(D) Tubo curarine
(E) Vecuronium

4. تتضمن خصائص الحصار العصبي العضلي غير النازع للاستقطاب واحد من الآتي:
(A) حصار المقوية ما بعد التكزز
(B) حصر تأثير الهيستامين
(C) إضعاف التوتر التكززي المديد
(D) تحزمات عضلية هامة خلال بدء الحصار
(E) تنبيه العقد الذاتية.

5. أي من الآتي لا يسبب تقلصات عضلية هيكلية أو نفضات؟
(A) Acetylcholine
(B) Nicotine
(C) Strychnine
(D) Succinylcholine
(E) Vecuronium

6. أي من الآتي هو أكثر تأثيراً في تدبير فرط الحرارة الخبيث؟
(A) Baclofen
(B) Dantrolene
(C) Haloperidol
(D) Succinylcholine
(E) Vecuronium

7. يتميز السكسونيل كولين بالآتي:
(A) يمكن معاكسته بالبيريدوستغمين خلال المرحلة المبكرة من الحصار
(B) يحصر العقد الذاتية
(C) يزيد من الأنزيمات التي تشير لوجود أذيات عضلية
(D) يتحرر الهيستامين في الأشخاص ذو الاستعداد الوراثي
(E) يستقلب في الوصل العصبي المركزي بواسطة الكولين استراز

8. مريض عمره 22 عاماً، أعطيَ حقنة وريدية من دواء لإحداث ارتخاء عضلي يدوم 5-10 دقائق. بدلاً من ذلك احتاج المريض تهوية اصطناعية لمدة 8 ساعات. أي من العبارات التالية حول هذه المشكلة خاطئة؟
(A) الدواء المعطى هو السكسونيل كولين
(B) هذا مثال على الاختلاف المورثي في استقلاب الدواء
(C) أنزيمات الكولين استراز الكاذبة عند هذا المريض تقاوم التأثيرات المثبطة لـ dibucaine
(D) المشكلة لست ناجمة عن عدم كفاية تفعيل الكولين استراز
(E) يجب إعطاء النيوستغمين لإثبات طبيعة هذه المشكلة

9. أي من الأدوية التالية غالباً ما يترافق مع هبوط ضغط شرياني ناجم عن تحرر الهيستامين؟
(A) Diazepam
(B) Pancuronium
(C) Tizanidine
(D) Tubo curarin
(E) Vecuronium

10. فيما يتعلق بالأدوية الحالة للتشنج، أي من العبارات التالية هي خاطئة؟
(A) Baclofen: يؤثر على أعصاب النخاع الشوكي فيزيد من ناقلية أقنية الكلور
(B) Cyclo benzaprine: من المحتمل أن يحدث جفاف المفرزات الفموية البلعومية وينقص حركية الهضم
(C) Dantrolene: له تأثير قليل على تحرر الكالسيوم في العضلة القلبية
(D) Diazepam: يسبب تركين بأغلب جرعاته المستعملة لإنقاص التشنج العضلي
(E) baclofen: حقن ضمن القناة الشوكية، يفيد في بعض الحالات التشنجية العضلية المعندة.

11. أي من الأدوية التالية تسبب فرط بوتاسيوم الدم المهيء لتوقف القلب عند مرضى الاضطرابات العصبية؟
(A) Baclofen
(B) Dantrolene
(C) Suclinylcholine
(D) Tubocurarine
(E) Vecuronium

12. أي من العبارات التالية حول atracurium صحيحة؟
(A) حاصر نازع للاستقطاب
(B) يستعمل في غرف العناية المشددة بشكل شائع في حال عدم التحريك الطويل الأمد.
(C) يتعطل بالتفكك العفوي
(D) يطول تأثيره في حال عوز كولين استراز الكاذبة
(E) ينبه المستقبلات الموسكارينية في العضلة القلبية

13. أي من الأدوية التالية تمتلك فعالية حالة للتشنج ويمكن استعمالها في تدبير الاختلاجات الناجمة فرط جرعة المخدر الموضعي؟
(A) Baclofen
(B) Cyclobenzaprine
(C) Dantrolene
(D) Diazepam
(E) Tubocurarine

14. أي من الأدوية التالية تعطى بعد العمل الجراحي سوف تحمي من آلام الناجمة عن السكسونيل كولين؟
(A) Baclofen
(B) Dantrolene
(C) Diazefum
(D) Lido caine
(E) Tnbocuranie

15. في بروتوكولات التخدير التي تشمل إعطاء السكسونيل كولين، أي من الآتي يعتبر إنذاراً أولياً لفرط الحرارة الخبيث؟
(A) الحماض
(B) بطء القلب
(C) هبوط الضغط
(D) هبوط الحرارة العارض
(E) ضزز

الأجوبة

1. لا يترافق الطور الأول من الحصار النازع للاستقطاب مع حصار موسكاريني، ولا يمكن معاكسته بمثبطات كولين استراز. تحدث التحزمات العضلية في بدء تأثير السكسونيل كولين. الجواب (E).
2. إن مثبطات الكولين أستراز المستعملة في معاكسة المرخيات العضلية غير النازعة للاستقطاب تسبب ازدياد الأستيل كولين في جميع الأماكن حيث تعمل كوسيط عصبي ناقل. لتعوض التأثيرات الجانبية الناتجة، والتي تشمل بطء قلبي، يستعمل بشكل متوافق عامل حاصر للموسكاريني الجواب (D).
3. من أحد خصائص Pancuronium بأنه يستطيع حصار المستقبلات الموسكارينية. ويمتلك أحياناً تأثير مسرع للقلب ورافع للضغط الشرياني وقد يسبب اضطراب نظم قلبي عند المرضى المؤهبين. الجواب (C).
4. تسبب الحاصرات غير النازعة للاستقطاب توتر تكززي مديد. ولكنها لا تسبب تنبيه عقدي أو تحزمات في أي زمن خلال تأثيرها. الجواب (C).
5. يسبب كلاً من النيكوتين والأستيل كولين والسكسونيل كولين نزع استقطاب اللوحة المحركة وتقلصات عضلية هيكلية (فهي مقلدات لمستقبل النيكوتين). يسبب الستركنين تقلصات عضلية هيكلية (اختلاجات) ناجمة عن حصار

مستقبلات الغليسين في النخاع الشوكي. Vecuronium، حاصر غير نازع للاستقطاب، لا يسبب تقلصات بأي جرعة من جرعاته. الجواب (E).

6. تعتبر المعالجة المباشرة لفرط الحرارة الخبيثة ضرورية للسيطرة على حرارة الجسم، تصحيح الاحمضاض ومنع تحرر الكالسيوم. يحصر dantrolene تحرر الكالسيوم الفعّال من مخازنه في الشبكة الهيولية العضلية، فيمنع التقلص الناجم عن تداخل الأكتين ميوزين. الجواب (B).

7. إن استعمال السكسونيل كولين يترافق مع ارتفاع المستوى الأنزيمي المصلي مع نفضات عضلية وتحزمات ملحوظة. قد تحدث بيلة غلوبولين عضلي. إن تحرر الهيستامين نتيجة السكسونيل كولين ليست ذات منشأ مورثي. الجواب (C).

8. تطيل مثبطات كولين استراز (مثل النيوستغمين) الحصار المحدث بالسكسونيل كولين بشكل ملحوظ. فهي تزيد ACh في مستوى اللوحة المحركة، وبالتالي تزيد من نزع الاستقطاب، وتثبط استقلاب السكسونيل كولين بالكولين استراز الكاذبة. وهناك حوالي واحد من كل 500 شخص لديهم شذوذ بالمورثة المفردة للكولين استراز الكاذبة. وأقل من واحد من كل 300 شخص لديهم شذوذ بمورثتين (متماثل الأمشاج غير نموذجية) حيث تنتج أنزيم يمتلك 1٪ من الألفة الطبيعية تجاه السكسونيل كولين. هذا الأنزيم غير النموذجي مقاوم للتأثيرات المثبطة للـ dibucaine. الجواب (E).

9. قد يحدث هبوط الضغط باستعمال التوبوكورارين والـ Tizanidine (الدواء الحال للتشنج العضلي). في حال التوبوكورارين، قد يكون سبب هبوط ضغط الدم ناجم عن تحرر الهيستامين وعن حصار العقد أيضاً. بينما يسبب tizanidine هبوط ضغط شرياني عن طريق تفعيل مستقبلات α_2 الأدرينرجية مشابهة بذلك لتأثير الكلونيدين. الجواب (D).

10. يفعّل Baclofen مستقبلات $GABA_B$ في النخاع الشوكي. ولكن هذه المستقبلات مرتبطة مع أقنية البوتاسيوم الشاردية (انظر الفصل 21). الجواب (A).

11. يحرر نزع الاستقطاب العضلي المحدث بالسكسونيل كولين البوتاسيوم. وإن فرط بوتاسيوم الدم قد يهدد الحياة. والمرضى الأكثر استعداداً لذلك هم المصابين بالحروق الواسعة وأذيات النخاع الشوكي وسوء الوظيفة العصبية أو الإنتانات داخل البطن. الجواب (C).

12. يتفكك الـ Atracurium (غير نازع للاستقطاب) عفوياً في البلاسما (اطراح هوفمان) ليشكل الـ Laudanosine، الذي يمتلك نصف عمر حيوي طويل. وبما أن Laudanosine يستطيع العبور للجملة العصبية المركزية وقد يسبب اختلاجات لذلك الإعطاء المديد للدواء يجب تفاديه عادة. لا يمتلك الدواء تأثيراً على العقد الذاتية أو المستقبلات الموسكارينية. الجواب (C).

13. يؤثر الديازيبام كمضاد للاختلاج وحال للتشنج العضلي. حيث يعتقد أن تأثيره الحال للتشنج العضلي هو نتيجة لتأثيره الجزئي في النخاع الشوكي، حيث أنه ينقص من تشنج العضلات الهيكلية عند مرضى قطع النخاع. يستعمل Cyclobenaprine في التشنج الموضعي الحاد ولا يمتلك تأثير مضاد للاختلاج. الجواب (D).

14. يتعاكس فعل السكسونيل كولين بالحاصرات النازع للاستقطاب. للوقاية من التحزمات العضلية والآلام بعد العمل الجراحي الناجمة عن السكسونيل كولين، تعطى غالباً جرعة صغيرة غير شالة من دواء غير نازع للاستقطاب قبل إعطاء السكسونيل كولين مباشرة. الجواب (E).

15. يعتبر الحماض نتيجة تالية لفرط الحرارة الخبيث. إن بطء القلب الناجم عن تفعيل المستقبلات الموسكارينية هو من ميزة السكسونيل كولين، وهبوط الضغط يمكن أن ينجم عن تحرر الهيستامين. لا يوجد طور عابر من هبوط الحرارة، ولكن تقلص شديد في عضلات الفك (ضزز) قد تعتبر إنذاراً أولياً لعلامة فرط الحرارة الخبيث. الجواب (E).

جواب المهارة الحفظية: السيطرة العصبية الذاتية على النظم القلبي
(انظر الفصل 6)

التبدلات الانعكاسية في النظم القلبي تنجم عن التداخل مع النقل العقدي. تفعيل مستقبلات α_1 في الأوعية الدموية بواسطة فنيل إفرين يؤهب لبطء قلب انعكاسي حيث يزداد وسطي الضغط الشرياني. من أحد خصائص التوبوكورارين هو إحداثه للحصار العقدي الذاتي. هذا التأثير يتداخل مع التبدلات الانعكاسية في نظم القلب. التوبوكورارين سوف لن يقي من بطء القلب المحدث بالنيوستغمين (تثبيط للكولين استراز) حيث يحدث هذا نتيجة تنبيه المستقبلات الموسكارينية القلبية.

28 الأدوية المستعملة في داء باركنسون واضطرابات الحركة الأخرى

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف عدم التوازن العصبي الكيميائي المستبطن لأعراض داء باركنسون
- وصف الآليات التي تعمل بها الأدوية: Levodopa، مقلدات مستقبل الدوبامين، selegiline، والحاصرات الموسكارينية في تخفيف الباركنسونية
- وصف التأثيرات العلاجية والسمية للأدوية الرئيسة المضادة لداء باركنسون
- تحديد المركبات التي تثبط دوبا دي كاربوكسيلاز والكاتيكول -3- متيل ترانسفيراز (COMT) ووصف استعمالاتها في الباركنسونية
- تحديد المواد الكيميائية والدوائية التي تسبب أعراض باركنسونية
- تحديد الأدوية المستعملة في تدبير الرجفان، داء الرقص هنتنتون، وسوء الحركة المحدث بالأدوية وداء ويلسون

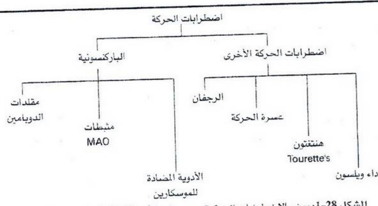
المفاهيم

تشمل الاضطرابات الحركية عدداً من الحالات العصبية متغايرة الأمشاج مع علاجات مختلفة جداً (الشكل 28-1).

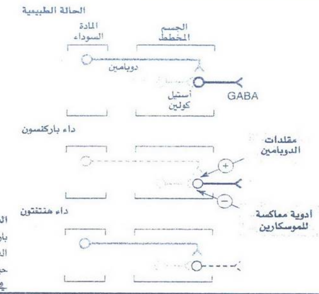
داء باركنسون:

A. **الفيزيولوجيا المرضية:** داء باركنسون اضطراب حركي شائع يشمل سوء وظيفة العقد القاعدية ويترافق مع سوء وظيفة البنى الدماغية. تشمل علاماته السريرية (RAFT) صلابة العضلات الهيكلية، لا حركية (بطء الحركية)، جمود ملامح الوجه ورجفان الراحة.

1. **الحدوث الطبيعي لداء باركنسون:** إن الحدوث الطبيعي للمرض غير محدد بالأصل وهو يحدث بتقدم العمر ما بين العقد الخامس والسادس. تشمل الميزات التشريحية المرضية نقصان مستوى الدوبامين في الجسم المخطط وتنكس الأعصاب الدوبامينرجية في السبيل المخطط الأسود الذي يثبط في الحالة الطبيعية فعالية أعصاب GABA في الجسم المخطط (الشكل 28-2). إن غالبية المستقبلات الدوبامينية ما بعد المشبك الموجودة في أعصاب الـ GABA ergic هي من نوع D_2 (ترتبط سلبياً مع الأدنيل سيكلاز). يؤدي



الشكل 28-1: بعض الاضطرابات الحركية ومجموعات الأدوية المناقشة في هذا الفصل.



الشكل 28-2: تمثيل تخطيطي للتسلسل العصبي في داء باركنسون وداء الرقص هنتنتون. الأعلى الأعصاب في الدماغ الطبيعي الوسط: الأعصاب في داء باركنسون حيث تفقد الأعصاب الدوبامينرجية. الأسفل: الأعصاب في داء هنتنتون، حيث تفقد أعصاب GABA.

نقص النقل العصبي الدوبامنيرجي الطبيعي إلى زيادة الأفعال *التثبيطية* للأعصاب الكولنرجية في الطريق المخطط للأعصاب الـ GABA ergic. ولذلك فإن فعالية الدوبامين والأستيل كولين هي خارج السيطرة في داء باركنسون (الشكل 28-2).

2. **الأدوية المحرضة لداء باركنسون:** إن العديد من الأدوية قد تسبب باركنسونية. وهذه التأثيرات عادة عكوسة. من أهم هذه الأدوية butyrophenone وphenothrazine كأدوية مضادة للذهان حيث تحصر مستقبلات الدوبامين الدماغية. إن الجرعات العالية من reserpine تسبب أعراض مشابهة وقد تكون ناجمة عن نضوب الدوبامين الدماغي. MPTP (1- متيل -4- فنيل -1، 2، 3، 6- تتراهيدروبيريدين)، عبارة عن منتج غير نظامي مشابه لـ meperidine، يسبب أعراض باركنسونية غير عكوسة وذلك ناجم عن تخريبه للأعصاب الدوبامينرجية في الجسم المخطط الأسود. المعالجة بإعطاء مثبطات المونو أمينو أكسيداز (MAO) نوع B يقي من الانسمام العصبي بالـ MPTP عند الحيوانات.

الأدوية المستعملة في داء باركنسون:

تشمل استراتيجيات المعالجة الدوائية لداء باركنسون العمل على زيادة فعالية الدوبامين الدماغي أو إنقاص الفعالية الكولينرجية الموسكارينية في الدماغ أو كلاهما.

A. Levodopa

1. **الآلية:** يستعمل L – dopa (Levodapa) الذي هو طليعة للدوبامين بدلاً من الدبامين لأن الدوبامين ذو جاهزية حيوية قليلة ولا يعبر بثبات الحاجز الدموي الدماغي. يتحول الحمض الأميني إلى دوبامين بواسطة أنزيم aromatic L- aminoacid decarboxylase (DOPA ديكاربو كسيلاز). الموجود في العديد من أنسجة الجسم بما فيها الدماغ. يعطى الليفودوبا عادة مع الـ Carbibopa، وهو دواء لا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي ولكنه يثبط DOPA ديكاربوكسيلاز في النسج المحيطية. بهذه المشاركة، فإن جرعات منخفضة من الليفودوبا تكون مؤثرة ويكون هناك فقط تأثيرات محيطية أقل.

2. **التأثيرات الفارماكولوجية:** يحسن الليفودوبا من علامات داء باركنسون، خاصة بطء الحركية، وينقص معدل الوفيات ولكنه لا يحقق الشفاء من داء باركنسون، كذلك فإن الاستجابة الدوائية تتناقص مع الزمن الذي يمكن أن يعكس تفاقم وتطور المرض. تتموج الاستجابة السريرية للدواء بسرعة وتتبدل من لا حركية إلى سوء حركة خلال بضع ساعات. تدعى هذه ظاهرة **الفتح - الإغلاق** وهي قد ترتبط جزئياً مع تبدلات التركيز البلاسمي لليفودوبا. إن إيقاف استعمال الدواء لبعض الوقت ينقص من التأثيرات السمية ولكن نادراً ما يؤثر على مرحلة التموج. إن مثبطات COMT المستعملة بشكل متزامن قد تحسن من الاستجابة للمعالجة بالليفودوبا (انظر أدناه).

3. **السمية:** غالبية التأثيرات الجانبية مرتبطة بالجرعة.

أ. **تأثيرات هضمية:** قمة، غثيان، وإقياء، يمكن إنقاصها بتناول الدواء على جرعات مقسمة، ويحدث التحمل لتأثير الإقياء المحدث بالليفودوبا بعد عدة أشهر.

ب. **تأثيرات قلبية وعائية:** يعتبر هبوط الضغط الانتصابي شائع الحدوث، خاصة في المرحلة المبكرة من المعالجة. من التأثيرات القلبية الأخرى. تسرع قلب، اضطراب نظم قلبي (نادر).

ج. **عسرة حركة:** تحدث حركات رقصية كنمية في الوجه والأطراف البعيدة غالباً. يتعرض بعض المرضى لداء الرقص والحركات الرقصية، ارتجاجية عضلية والعرات والرجفان.

د. **تأثيرات سلوكية:** قد تشمل القلق، الإثارة، التخليط الذهني، إهلاس، هذيان، واكتئاب.

B. البروموكريبتين ومقلدات الدوبامين الأخرى:

1. **آلية التأثير:** البروموكريبتين هو من مركبات قلويدات الأرغوت التي تؤثر كمقلد جزئي في مستقبلات الدوبامين D_2 الدماغية، يزيد الدواء الفعالية الوظيفية للسبيل الناقل العصبي للدوبامين بما فيها الوظائف خارج الهرمية. Pergolide: هو مشتق أرغوتي آخر يفعّل مستقبلات الدوبامين. وربما ينقص تموج الاستجابة ويطيل تأثير الليفودوبا، ولكن هذا الدواء يفقد فعاليته مع الزمن.

2. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ Bromocriptine وpergolide كأدوية مفردة، أو بالمشاركة مع الليفودوبا (ومع مضادات الكولين) وعند المرضى المعندين على المعالجة بالليفودوبا أو لا يستطيعون تحمل الليفودوبا.

3. **السمية: تأثيرات هضمية:** تشمل قمة، غثيان، وإقياء، **قلبية وعائية شائعة تشمل هبوط ضغط شرياني.** اضطراب نظم. عسرة الحركة تحدث مع حركات شاذة مشابهة لتلك التي تحدث باستعمال الليفودوبا. **تأثيرات سلوكية** تشمل التخليط الذهني الإهلاس والهذيان. يحدث ذلك بشكل شائع باستعمال pergolide أكثر مما يحدث بالليفودوبا. بشكل مشابه لليفودوبا يعتبر Bromocriptine وpergolide مضادات استطباب عند مرضى الذهان. تأثيرات **متفرقة ناجمة عن فعل الأرغوت أثناء استعمال** Bromocriptine تشمل الارتشاح الرئوي واحمرار الأطراف المؤلم.

4. **pamipexole وropinirole:** من مقلدات الدوبامين التي أدخلت حديثاً، وهي ليست مشتقة من الأرغوت. يعادل تأثيرها البروموكربتين ولكنها لا تسبب التأثيرات الجانبية التي تشبه مركبات الأرغوت. وقد قدمت لتكون خط العلاج الأول في التدبير البدئي لداء باركنسون. وقد بينت بعض التقارير حدوث عسرة حركة، هبوط ضغط انتصابي، إنهاك وتعب، نعاس ووهن.

C. Amantadine

1. **آلية التأثير:** يعزز الأمانتدين النقل العصبي الدوباميزجي بآليات غير معروفة. والتي قد تشمل ازدياد تركيب وتحرر الدوبامين وتثبيط عود التقاط الدوبامين. يمتلك هذا الدواء أيضاً تأثيرات حاصرة موسكارينية.

2. **التأثيرات الفارماكولوجية:** قد يحسن الأمانتدين من بطء الحركة، الصلابة والرجفان ولكن يؤثر فقط لبضع أسابيع. ويمتلك أيضاً تأثيرات مضادة للفيروسات.

3. **السمية:** تأثيرات سلوكية: تململ، إثارة، أرق، تخليط ذهني، إهلاسات، هذيان سمي حاد، تفاعلات جلدية تشمل الازرقاق الشبكي. **تأثيرات متفرقة** اضطراب هضمي، احتباس بولي. هبوط ضغط انتصابي، يسبب الأمانتدين أيضاً وذمة محيطية تستجيب على المدرات.

D. Selegiline:

1. **آلية التأثير:** هو مثبط اصطفائي لـ MAO نوع B، المماثل الأنزيمي المسؤول عن استقلاب الدوبامين إلى النور ابي نفرين والسيروتونين. قد يزيد Selegiline من مستويات الدوبامين الدماغي.

2. **تأثيرات فارماكولوجية:** يستعمل الدواء مشاركة مع الليفودوبا في داء باركنسون، واستعمل كدواء مفرد (معالجة وحيدة) في المرضى المشخصين حُديثاً. إن الاستقلاب الكبدي لـ Selegiline ينجم عنه تشكل الأمفيتامين.

3. **السمية:** تشمل التأثيرات الجانبية أرق، تبدلات المزاج، عسرة الحركة، اضطراب هضمي، ضغط شرياني، إن مشاركة Meperidine مع Selegiline قد سببت إثارة وهذيان وموت. يترافق استعمال Selegiline مع متلازمة السيروتونين عندما يستعمل عند المرضى الذين يتناولون مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية (انظر الفصل 30).

E . Tolcapone و Entacapone

1. **آلية التأثير:** من مثبطات أنزيم COMT، الأنزيم المسؤول عن تحول الليفودوبا إلى 3- *O* -methyldopa (3OMD). إن ازدياد مستويات 3OMP يترافق مع استجابة ضعيفة على الليفودوبا لأن المركب يتنافس مع الليفودوبا على النقل الفاعل إلى الجملة العصبية المركزية.
2. **الاستعمال السريري:** يستعمل الدواء مشاركة مع levodopa – carbidopa يحسن ويطيل الاستجابة مع الزمن.
3. **السمية:** ترتبط التأثيرات الجانبية مع ازدياد المستويات البلاسمية لليفودوبا وتشمل عسرة حركة واضطراب هضمي، هبوط ضغط انتصابي. Tolcapone: تسبب في إحداث قصور كبدي حاد. مما تطلب مراقبة روتينية لوظائف الكبد.

F . **الأدوية الحاصرة للأستيل كولين (مضادات الموسكارين):**

1. **آلية التأثير:** تقص هذه الأدوية من التأثيرات المنبهة للأعصاب الكولنرجية في الخلايا المخططة بحصارها للمستقبلات الموسكارينية.
2. **التأثيرات الفارماكولوجية:** الأدوية مثل benzatropine وtrihoxyphenidyl قد تحسن الرجفان والصلابة في داء باركنسون ولكن تأثيراتهما قليلة على بطء الحركة. يستعملان مشاركة في داء باركنسون، ويخففان أيضاً من الأعراض خارج الهرمية الناجمة عن الأدوية الذهانية.
3. **السمية: تشمل سمية الجملة العصبية المركزية:** نعاس، عدم انتباه، تخليط، ذهان، إهلاسات تأثيرات جانبية محيطية تكون نموذجية مشابهة لتأثيرات الأتروبين. تفاقم هذه الأدوية عسرة الحركة الآجل الذي ينجم عن الاستعمال المزمن لمضادات الذهان.

> مهارة حفظية: التأثيرات الجانبية للأدوية الذاتية.
> (انظر الفصل 8 و9)
>
> بناءً على قدرتك على فهم المستقبلات التي تتأثر بالأدوية المستعمل في داء باركنسون، ما هي أنواع التأثيرات غير المرغوبة؟ *جواب المهارة الحفظية في آخر هذا الفصل.*

المعالجة الدوائية للاضطرابات الحركية الأخرى

A . الرجفان: إن الرجفان الأساسي والفيزيولوجي يتشابه سريرياً مع الحالات المميزة لرجفان الوضعة. يمكن أن يتحسن الرجفان أو يخف استعمال حاصرات (β) بيتا مثل **Propranolol**. يجب استعمال حاصرات بيتا بحذر عند مرضى قصور القلب الاحتقاني، الربو، السكري وهبوط سكر الدم.

B . مرض هنتنغتون ومتلازمة **Gilles de la tourette**: مرض هنتنغتون عبارة عن اضطراب وراثي ينجم عن عدم توازن النقل العصبي الدماغي، يكون كولين أستيل ترانسفيراز ناقصاً في النوى القاعدية عند هؤلاء المرضى. تشمل المعالجة الدوائية استعمال الأدوية المنضبة (مثل **tetrabenazine**) أو مضادات الذهان (مثل **Haloperidol** أو**pherothiazine**) التي تحصر مستقبلات الدوبامين. لم تنجح المحاولات الفارماكولوجية عند هؤلاء المرضى بتعزيز فعالية الغابا والأستيل كولين الدماغية. متلازمة Tourette عبارة عن اضطراب مجهول السبب يستجيب على المعالجة بالـ **Haipoperidol** وحاصرات المستقبلات D_2 الدوبامينية والتي تشمل .Mecamylamine Pimozide، دواء حاصر للعقد يدخل للجملة العصبية المركزية قد يفيد سريرياً في متلازمة Tourette.

C . الأدوية المسببة لعسرة الحركة: إن أعراض باركنسون الناجم عن أدوية الذهان عادة قابلة للعودة بتخفيض الجرعة الدوائية، أو تعديل المعالجة الدوائية إلى دواء أقل سمية للوظيفة خارج الهرمية أو بإضافة حاصرات موسكارينية. لا يفيد إعطاء Levodopa وbromocriptine لأن مستقبلات الدوبامين تكون محصورة بأدوية الذهان. عسرة الحركة الآجل المحدث بالأدوية المضادة للذهان من المحتمل أن يكون شكل من فرط الحساسية بزوال التعصيب. ولا يمكن معاكستها لا توجد معالجة نوعية متوفرة.

D . داء ويلسون: اضطراب وراثي صاغر في استقلاب النحاس ينجم عنه تراكم أملاح النحاس في الكبد والأنسجة الأخرى. قد تكون الأذية الكبدية والعصبية شديدة أو مميتة. تشمل المعالجة استعمال البنسيلامين

كمادة خالبة (dimethyloysteine)، حيث يزيل الزائد من النحاس. تشمل التأثيرات السمية للـpenicillamine اضطرابات هضمية ووهن عضلي واعتلال عصبي بصري واعتلال دموي.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، والمعرفة الجيدة للمتغايرات الرئيسية حيث يستطاع تمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض.

اسم المجموعة	الداء الرئيسي	المتغايرات الرئيسية
الأدوية المستعملة في داء باركنسون طليعة الدوپامين	Levodopa	
مشاركة مع الليفودوپا مثبطات DOPA ديكاربوكسيلاز مثبطات COMT	Carbidopa Tolcapone	Entacapone
مقلدات الدوپامين	Benzatropine	Pergolide, pramipexole, ropinirale
مقلد الدوپامين غير المباشر	Amantadine	
مثبطات الـ MAO	Selegiline	
مضادات الموسكارين	Benztropine	Biperiden, orphenadrine, trihexyphenidyl
الأدوية المستعملة في الرجفان	Propranolol	
الأدوية المستعملة في مرض هنتنتون	Haloperrdal	
الأدوية المستعملة في متلازمة Tourettes	Haloperidol, pimozide mecamylamine	Phonothiazines
الأدوية المستعملة في داء ويلسون	Penicillamine	

الأسئلة

التوجيهات: إن كل من العبارات المرقمة أو الجمل غير التامة من هذا القسم تتبع بإجابات ذات أحرف أو متممات للعبارة. اختر حرفاً واحداً كجواب أو متمم للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-2: لقد أصبح بطء الحركة ضرورة علاجية ملحة عند مريض ذكر عمره ستون عاماً مصاباً بداء باركنسون. وتقرر أن تبدأ معالجته بالليفودوپا.

1. كطبيب، يمكن أن تخبر المريض (وأحد مقربيه) جميع الحقائق عن الليفودوپا ما عدا:
   - (A) أخذ الدواء على جرعات مقسمة سوف ينقص من الغثيان والإقياء
   - (B) يجب أن يكون حريص عندما يقف لأنه قد يشعر بالدوخة
   - (C) قد تحدث حركات عضلية سريعة غير مسيطر عليها
   - (D) قد يحدث اضطراب تلون (الجلد أحمر)- مزرق كتأثير جانبي للدواء
   - (E) قد يحسن الدواء الأعراض لفترة من الزمن ولكن ليس بشكل نهائي
2. كطبيب يصف الليفودوپا، فإنك سوف تلاحظ
   - (A) يسبب تأثيرات جانبية سلوكية أقل شدة عند مشاركته مع Carbidopa
   - (B) تموج تأثيراته مع ازدياد تواتر العلاج
   - (C) يقي من التأثيرات خارج الهرمية للأدوية المضادة للذهان
   - (D) يقي من السرطان عند مرضى الميلانوما.
   - (E) يمتلك تأثير جانبي يشمل الارتشاح الرئوي.
3. السبب الرئيسي بأن Carbidopa ذو فائدة قيمة في داء باركنسون هو أن هذا المركب
   - (A) يعبر الحاجز الدموي الدماغي
   - (B) يثبط MAO
   - (C) يثبط aromatic L- amino acid decarboxylase

(D) يتحول إلى ناقل عصبي كاذب Carbidopamine

(E) يثبط MAO نوع B

4. أي من العبارات التالية حول البروموكريتين صحيحة؟

(A) يجب ألا يعطى للمرضى الذين يتناولون مضادات الموسكارين

(B) حتى يكون فعالاً في داء باركنسون يجب أن يستقلب إلى مركب فعّال

(C) الدواء مضاد استطباب عند مرضى ذوي قصة مرضية ذهانية

(D) يجب أن لا يعطى الدواء للمرضى الذين يتناولون مسبقاً الليفودوبا

(E) يحدث اضطراب عقلي شائع باستعمال الليفودوبا أكثر من البروموكريتين

5. مريض عمره 72 عاماً مصاب بداء باركنسون مع تورم واحمرار ومضض وألم شديد في القدمين. يمكنك التخلص من هذه الأعراض خلال بضع أيام إذا أخبرت مريضك أن يتوقف عن تناول:

(A) Amantadine
(B) Benzatropine
(C) Bromocriptin
(D) Levodopa
(E) Selegiline

6. مريض مصاب بداء باركنسون عولج بالليفودوبا، يعاني من حركات عضلية غير إرادية غير نظامية تؤثر على العضلات القريبة للأطراف. أي من العبارات التالية حول الأعراض صحيحة؟

(A) سوف تنقص الأعراض عادة إذا تم زيادة جرعة الليفودوبا

(B) إعطاء أدوية أخرى تفعل مستقبلات الدوبامين سوف تفاقم عسرة الحركة

(C) يمكن أن تخف الأعراض بمتابعة العلاج بالليفودوبا

(D) عسرة الحركة أقل احتمالاً أن تحدث في حال مشاركة الليفودوبا مع Carbidopa

(E) المشاركة مع الحاصرات الموسكارينية تقي من حدوث عسرة الحركة خلال المعالجة بالليفودوبا

7. مريض عمره 51 عاماً مصاب بداء باركنسون. يعالج بالليفودوبا والكاربيدوبا مشاركة مع selegiline. حضر بأعراض اكتئاب شديد، المعالجة بمضادات الكآبة كانت ملائمة. أي من الآتي هو مضاد للاستطباب؟

(A) Amitriptylline
(B) Doxepin
(C) Imipramine
(D) Phenelzine
(E) Trazodone

8. فيما يتعلق بالأدوية المستعملة في داء باركنسون، أي من العبارات التالية صحيحة؟

(A) يسبب الليفودوبا توسع حدقة ويمكن أن يثير هجمة زرق حادة

(B) التأثيرات العلاجية المفيدة للأمانتدين تستمر لعدة سنوات

(C) الفائدة العلاجية الرئيسة للأدوية المضادة للموسكارين في داء باركنسون هي قدرتها على تخفيف بطء الحركة

(D) يجب عدم استعمال مقلدات مستقبلات الدوبامين في مرض باركنسون قبل تجربة الليفودوبا

(E) إن الاستعمال المتشارك لـ Selegiline قد يزيد من التأثيرات الجانبية لليفودوبا

9. امرأة عمرها 50 عاماً، ذات صحة جيدة، بدأت تعاني من بطء التفكير وحركات التوائية في اللسان واليدين بالإضافة لاضطرابات عصبية. الدواء الأكثر ملاءمة للمعالجة هو:

(A) Amantadine
(B) Bromocriptine
(C) Haloperidole
(D) Levodopa
(E) Trihexyphenidyl

10. يجب الحذر الشديد لدى استعمال هذا الدواء (الأدوية من نفس المجموعة) عند مرضى باركنسون المصابين بضخامة بروستات أو أمراض هضمية انسدادية.

(A) Benzatropine
(B) Carbidopa
(C) Levodopa
(D) Ropinirole
(E) Selegiline

11. أي من العبارات الآتية حول Pramipexole هي صحيحة؟
(A) يفعّل مستقبلات بالدوبامين D_2
(B) خط العلاج الأول في داء باركنسون
(C) قد يسبب هبوط ضغط انتصابي
(D) ليست مشتق من قلويدات الأرغوت
(E) جميع ما ذكر أعلاه.

12. يحمي هذا الدواء من الانسمام العصبي بالـ MPTP، مادة كيميائية معروفة بتخريبها للأعصاب الدوبامينية في السبيل المخطط الأسود
(A) Benzatropine
(B) Entacapone
(C) Levodopa
(D) Ropinirole
(E) Selegiline

13. قد يكون Toclapone مفيداً عند المرضى المعالجين بالليفودوبا . Carbidopa بسبب كونه:
(A) يفعّل COMT
(B) ينقص تشكل 3- *O* - methyldopa
(C) يثبط MAO نوع بيتا
(D) يثبط عود التقاط الدوبامين
(E) يحرر الدوبامين من النهايات العصبية.

14. أي من الأدوية التالية أكثر مناسبة في معالجة الرجفان الأساسي عند مريض لديه مرض رئوي؟
(A) Diazepam
(B) Levodopa
(C) Metaprolol
(D) Propranolol
(E) Terbutaline

الأجوبة:

1. في وصف الليفودوبا، يجب إعلام المريض بالتأثيرات الجانبية للدواء والتي تشمل اضطراب هضمي، هبوط ضغط انتصابي، عسرة الحركة. وكذلك أن تنصح المريض أن التأثيرات العلاجية المفيدة لا يتوقع لها أن تستمر إلى ما لا نهاية. الازرقاق الشبكي هو تأثير غير مرغوب للمعالجة بالأمانتدين. الجواب (**D**).

2. يسبب الليفودوبا سمية محيطية قليلة وتأثيرات جانبية سلوكية كثيرة عندما تستعمل مشركاً مع Carbidopa. لا يفيد الدواء في معاكسة اللا حركية والرجفان والصلابة الناجمة عن المعالجة الدوائية بالأدوية المضادة للذهان. الليفودوبا هو طليعة الميلانين وقد يفعّل الميلانوم الخبيثة. لا يترافق استعمال الليفودوبا مع سوء الوظيفة الرئوية. الجواب (**B**).

3. Carbidopa هو مثبط لأنزيم aromatic L- am ديكاربوكسيلاز، المسؤول عن تحويل الليفودوبا إلى دوبامين. وهو لا يدخل الجملة العصبية المركزية وهو يؤثر على الأنزيم الموجود في النسج المحيطية (مثل الكبد). إن استعمال الـ Carbidopa مع Levodapa ينقص من الجرعة المطلوبة والتأثيرات الجانبية لليفودوبا. الجواب (**C**).

4. استعمال العوامل الدوبامينرجية مع مضادات الموسكارين يعتبر علاج شائع لداء باركنسون. لا يعطى البروموكريتين كمعالجة مختلطة مع مضادات الموسكارين أو الأمانتدين. إذا أشرك الليفودوبا مع البروموكريتين فإن البروموكريتين أن تنقص جرعاته لتفادي ظهور تأثيرات جانبية غير محتملة. التخليط، إهلاسات، هذيان تحدث بشكل شائع نتيجة هذه المشاركة. لا يحتاج البروموكريتين إلى التفعيل الحيوي لظهور تأثيراته المضادة لداء باركنسون. الجواب (**C**).

5. إن الأعراض والعلامات الموصوفة من *احمرار الأطراف المؤلم* هي من التأثيرات الجانبية للبروموكريتين. تصاب غالباً الأطراف البعيدة (القدمين واليدين). قد تحدث آلام مفصلية مع العلامات الموصوفة. الجواب (**C**).

6. شكل وشدة عسرة الحركة الناجمة عن الليفودوبا قد تختلف بشكل كبير بين المرضى. تحدث عسرة الحركة عند 80% من المرضى الذين يتناولون الليفودوبا لفترة طويلة. قد تتطور عسرة الحركة مع المعالجة المستمرة بالليفودوبا بالجرعة التي كانت متحملة بشكل جيد سابقاً. وهي تحدث بشكل شائع عند المرضى المعالجين بالليفودوبا مشاركة مع Carbidopa أو مع مقلدات مستقبلات الدوبامين الأخرى. حاصرات المستقبلات الموسكارينية لا تقي من حدوثها. الجواب (**B**).

7. تذكر أن الليفودوبا هو طليعة للنور ايبي نفرين والايبي نفرين بالإضافة للدوبامين وكذلك بأن النور ايبي نفرين والايبي نفرين يستقلبان بشكل رئيسي بأنزيم MAO نوع A. وبوجود مثبطات غير اصطفائية لـ MAO، قد يسبب الليفودوبا نوب ارتفاع توتر شرياني. وإن مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة قد تتدخل في تأثير الليفودوبا ولكن ليست مضاد استطباب في داء باركنسون.

8. قد يزيد الفعل الموسع للحدقة لليفودوبا من الضغط داخل العين، والدواء يجب أن يستعمل بحذر عند مرضى الزرق مفتوح الزاوية وهو مضاد استطباب في الزرق المغلق الزاوية. وتأثير الأمانتدين عادة محدود لبضع أسابيع فقط. قد تحسن مضادات الموسكارين من الرجفان والصلابة في داء باركنسون ولكن تأثيراتها قليلة على بطء الحركة. تستعمل مقلدات الدوبامين بشكل شائع كخط علاجي أولي في داء باركنسون. كمثبط اصطفائي لـ MAO نوع β، فإن Selegiline لا يثير التأثيرات غير المرغوبة لليفودوبا. الجواب (A).

9. إن الرقص الكنعي مع نقص القدرة العقلية والنفاس (زورانية) تشير إلى أن المريض لديه مرض هنتغتون. وتشمل الأدوية التي تحسن الحالة تلك التي تمتلك فعالية دوبامينرجية مثل مضادات النفاس. الجواب (C).

10. قد يسبب Benztropin احتباس بولي واضطرابات هضمية ويجب أن يستعمل بحذر عند مرضى ضخامة البروستات والأمراض الهضمية وهو مضاد استطباب عند مرضى الزرق المغلق الزاوية، ويعتبر كذلك من مضادات الاستطباب النسبي لاستعمال هذه المجموعة من الأدوية عن مرضى باركنسون كونها تحصر المستقبلات الموسكارينية. الجواب (A).

11. إن Pramipexole هو مقلد لمستقبلات الدوبامين ويمتلك اصطفائية أكبر تجاه مستقبلات D_2 في الجسم المخطط. وهو ليس أرغوت ويبدو أنه أقل سمية من Bromocriptine و Pergolide. إن Pramipexole وropinirole غالباً ما يتم اختيارهما في معالجة داء باركنسون وغالباً ما يفيدان في الحالات المعندة على الليفودوبا. تشمل التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية عسرة الحركة، هبوط ضغط انتصابي، ووسن. الجواب (E).

12. يسبب MPTP سوء وظيفة خارج هرمية شبيهة بداء باركنسون بتخريبه للأعصاب الدوبامينرجية في السبيل المخطط الأسود. يتطلب هذا التأثير السمي تشكل مستقلبات سمية ناتجة عن استقلاب MPTP بالـ MAO نوع B. يمكن الوقاية من السمية بالـ Selegiline المثبط الاصطفائي MAO نوع B يستعمل MPTP كمادة اختبار لداء باركنسون عند الحيوان. الجواب (E).

13. Tolcapone هو مثبط لـ COMT، يستعمل مشركاً مع الليفودوبا والـ Carbidopa. ينقص الدواء من تشكل (3OMD) اعتباراً من الليفودوبا. هذا يحسن الاستجابة عند المرضى على الليفودوبا، من خلال الازدياد الجزئي لمستويات الليفودوبا، وإنقاص المنافسة ما بين 3OMD والليفودوبا على مستوى النقل الفاعل بواسطة الحوامل عبر الحاجز الدموي الدماغي. الجواب (B).

14. تتدخل سوء وظيفة المستقبلات بيتا في إحداث الرجفان الأساسي، وعادة يتضمن تدبير الرجفان إعطاء البروبرانولول. ولكن الميتوبرولول وهو أكثر اصطفائية لـ β_1، يتعادل بالفعالية وقد يكون أكثر ملاءمة عند مريض مصاب بمرض رئوي. الجواب (C).

جواب المهارة الحفظية: التأثيرات الجانبية للأدوية الذاتية
(انظر الفصل 8 و9)

تشمل الاستراتيجية العلاجية لداء باركنسون محاولة تعزيز وظائف الدوبامين ومعاكسة المستقبلات الموسكارينية للأستيل كولين. لذلك يجب توقع التأثيرات الجانبية المحيطية.

1. تشمل التأثيرات الجانبية الناجمة عن تفعيل الدوبامين المحيطي (أو مستقبلات الأدرنرجية في حالة الليفودوبا) هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلبي (اضطراب نظم محتمل)، توسع حدقة، وإقياءات.
2. تشمل التأثيرات الجانبية الناجمة عن حصار المستقبلات الموسكارينية المحيطية، جفاف فم، توسع حدقة، احتباس بولي، واضطراب نظم قلبي.

29 الأدوية المضادة للذهان والليثيوم

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على

- وصف نظرية الدوبامين في الفصام.
- تدوين المستقبلات الرئيسة التي تحصر بالأدوية المضادة للذهان.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية للأدوية المضادة للذهان غير النموذجية.
- تحديد الخصائص والاستعمالات السريرية للأدوية الجديدة المضادة للذهان غير النموذجية.
- تدوين التأثيرات الجانبية الرئيسة للأدوية المضادة للذهان.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكوريتمائية لليثيوم.

المفاهيم

الأدوية المضادة للذهان

الأدوية المضادة للذهان (**المنعشات العصبية**) تعتبر مفيدة في السيطرة على مرض الذهان. بما أن المرض غير قابل للشفاء بالمعالجة الدوائية، فإن أعراض الفصام والتي تشمل اضطراب التفكير والسحب العاطفي وإهلاسات وهذيان قد يمكن إنقاصها بالأدوية المضادة للذهان. غالباً ما يكون هناك حاجة للمعالجة المديدة (سنوات) مما ينجم عنها سمية شديدة عند بعض المرضى.

A. **التصنيف:** تشمل المجموعات الكيميائية الرئيسة للأدوية المضادة للذهان الـ **Phenothiazines** (مثل thcoridazine, Chlorpromazene, fluphenazine)، الـ **Thioxanthenes** (مثل thiotixene) و **butyrpheneonos** (مثل haloperidol).

إن العديد من الأدوية الجديدة ذات بنية مختلفة الدارة heterocyclic تفيد في معالجة الفصام، وتشمل الـ sertindole, quetiapine, risperidone, pimozide, molindone, olanzapine, loxapine, clazapine في بعض الحالات، فإن هذه الأدوية غير النموذجية قد أثبتت بأنها أكثر فعالية وأقل سمية من الأدوية القديمة ولكنها أغلى ثمناً من الأدوية القياسية المعتادة، وتوصف غالبيتها بأسمائها العلمية.

B. **الحرائك الفارماكولوجية:** تمتص الأدوية المضادة للذهان بشكل جيد عندما تعطى عن طريق الفم كونها منحلة بالدسم وتدخل بثبات للجملة العصبية المركزية والأنسجة والأخرى. العديد منها ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلاسما. يجب أن يتم استقلاب هذه الأدوية بالأنزيمات الكبدية قبل أن تطرح وهي ذات أنصاف أعمار حيوية تسمح بإعطاءها جرعة واحدة يومياً. وتتوفر أيضاً أشكال معدة للحقن للعديد من الأدوية Thioridzine, Fluphenazine وhaloperidole وذلك لتحقيق معالجة بدئية سريعة.

C. **آلية التأثير:**

1. **نظرية الدوبامين:** تهدف نظرية الدوبامين في الفصام إلى أن الاضطراب ناجم عن ازدياد سيئ في الفعالية الوظيفية للناقل العصبي الدوباميني في بعض السبل العصبية الدماغية. بنيت هذه الفرضية على الملاحظات التالية: (1) الأدوية المضادة للفصام تحصر مستقبلات الدوبامين (خاصة مستقبلات D_2). (2) الأدوية المقلدة للدوبامين (مثل الأمفيتامين والليفودوبا) تؤهب للفصام (3) تم كشف زيادة كثافة المستقبلات الدوبامينية في بعض أجزاء من الدماغ عند بعض مرضى الفصام غير المعالجين. إن نظرية الدوبامين ليست مقنعة بشكل تام بسبب أن الأدوية المضادة للذهان تؤثر جزئياً عند غالبية المرضى ولأن بعض الأدوية المؤثرة تمتلك جاذبية أعلى بكثير تجاه مستقبلات أخرى غير مستقبلات D_2.

2. **مستقبلات الدوبامين:** لقد تم تمييز خمسة أنواع من مستقبلات الدوبامين ($D_1 \leftarrow D_5$). كل منها مرتبط بالبروتين -G ويحتوي على سبع مواقع عبر الغشاء الخلوي. إن المستقبل D_2 الذي وجد في النواة العدسية المذنبة وقشرة الدماغ وما تحت المهاد، ونواة accumbens، ترتبط سلبياً مع الأدنيل سيكلاز. ترتبط الفعالية العلاجية لغالبية الأدوية المضادة للذهان القديمة بألفتها النسبية تجاه مستقبلات D_2. ولسوء الحظ أيضاً علاقة ارتباط ما بين حصار المستقبلات D_2 وسوء الوظيفة خارج الهرمية.

3. **مستقبلات أخرى:** تمتلك العديد من الأدوية المضادة للذهان ألفة عالية تجاه مستقبلات أخرى أكثر من ألفتها تجاه مستقبل D_2. مثال ذلك التأثير الحاصر لمستقبلات ألفا الأدرنرجية يرتبط بشكل جيد بالتأثير المضاد للذهان للعديد من الأدوية (جدول 29-1). Clozapine، عبارة عن دواء ذو تأثيرات حاصرة لمستقبلات D_4 و5-HT2 وهو ذو ألفة قليلة تجاه D_2. غالبية الأدوية الجديدة غير النموذجية (risperidone, quetiapine, olanzapine و sertindole) تمتلك ألفة عالية تجاه مستقبلات $5H\ T_{2A}$، حتى أنها يمكن أن تتداخل مع مستقبلات D_2 ومستقبلات أخرى. معظم هذه الأدوية غير النموذجية أقل إحداث للتظاهرات خارج الهرمية من الأدوية الاعتيادية.

D. **التأثيرات:** إن حصر مستقبل الدوبامين هو التأثير الرئيس الذي يرتبط بالفائدة العلاجية للأدوية القديمة. تشمل السبل الدوبا مينرجية الدماغية القشرية المتوسطة - اللمبية المتوسطة (التي تنظم الذكاء والمزاج). السبيل المخطط الأسود (وظيفة خارج هرمية) وسبل tuberoinfundibular (تسيطر على إفراز البرولاكتين) ومنطقة الزناد (CTZ: مسؤولة عن الإقياء). من المفترض أن تطال التأثيرات المضادة للذهان حصار المستقبلات الدوبامينية في السبيل القشري المتوسط واللمبي المتوسط وتأثير مشابه على منطقة الزناد أدت إلى الاستفادة من الخصائص المضادة للإقياء لبعض أدوية الذهان. تنجم التأثيرات غير المرغوبة عن حصر المستقبلات الدوبامين في سبل الدوبامين الأخرى والتي تشمل سوء الوظيفة خارج الهرمية وفرط إفراز البرولاكتين (انظر أدناه). يظهر الجدول 29-1 التأثيرات الحاصرة النسبية للمستقبل لمختلف الأدوية المضادة للذهان.

E. **الاستعمال السريري:**

1. **معالجة الفصام:** تنقص الأدوية المضادة للذهان من الأعراض الإيجابية للفصام بما فيها فرط الفعالية والأفكار الغريبة والمدهشة، الإهلاسات والهذيان. بالتالي تستطيع تحسن من البيئة الوظيفية لمرضى المشافي والعيادات الخارجية. قد تحتاج التأثيرات العلاجية المفيدة عدة أسابيع للظهور. إن فعالية الأدوية المضادة للذهان القديمة عموماً متعادلة، على الرغم أن بعض الأفراد قد يستجيبون بشكل أفضل على دواء محدد. لا يوجد أي من الأدوية التقليدية يمتلك تأثيرات أكثر مع الأعراض السلبية للفصام. من بين الأدوية الجديدة غير النموذجية، Olanzapine و Sertindole تحسن بعض الأعراض السلبية للفصام والتي منها عدم تطابق العواطف واضطرابها والسحب الاجتماعي. إن الـ Clozapine و risperidone غالباً ما تكون هذه الأدوية مفيدة في حال المقاومة على الأدوية التقليدية.

2. **استطبابات عصبية ونفسية أخرى:** قد تفيد الأدوية المضادة للنفاس في المعالجة البدئية للهوس، وفي تدبير الأعراض النفاسية في الاضطرابات الوجدانية الفصامية، في متلازمة Tourette's وفي تدبير النفاس السمي الناجم عن زيادة جرعة بعض منبهات الجملة العصبية المركزية. Molindone يستعمل في

الجدول 29-1: التأثيرات الحاصرة للمستقبلات النسبية للأدوية المنعشة العصبية.

اسم الدواء	حصار D_2	حصار D_1	حصار α_1	حصار $5H\ T_2$	حصار M	حصار H_1
غالبية الفينوتيازينات و thioxanthenes	++	−	++	+	+	+
Thiori dazine	++	−	++	+	+++	+
Haloperidol	+++	−	+	−	−	−
Clozaapine	−	++	++	++	++	+
Molindone	++	−	+	−	+	+
Olanzapine	+	−	+	++	+	+
Quetiapine	+	−	+	++	+	+
Risporidone	++	−	+	++	+	+
Sertindole	++	−	+	+++	−	−

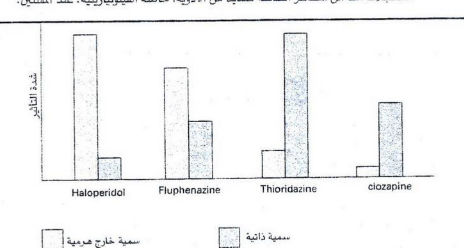
المفتاح: + حصار، − لا يؤثر. يشير عدد (+) إلى شدة حصار المستقبل.

متلازمة Tourtte's. ونادر ما يستعمل في الفصام.

3. **استطبابات غير نفسية:** باستثناء thioridazine، فإن غالبية الفينوتيازينات تمتلك تأثير مضاد للإقياء، prochlorperazine يرشح كدواء مفرد مضاد للإقياء. غالباً ما تمتلك الفينوتيازينات قصيرة السلسة فعلاً حاصراً لمستقبلات الهيستامين H_1، مما يعطيها فائدة الاستعمال كمضادة للحكة ومركنة وتساهم في التأثيرات المضادة للإقياء.

F. **السمية:**

1. **تأثيرات عصبية عكوسة:** تشمل تأثيرات عصبية خارج هرمية معتمدة الجرعة مثل متلازمة شبيهة بداء باركنسون مع بطء الحركة والصلابة والرجفان. يمكن معاكسة هذه السمية بإنقاص الجرعة الدوائية ومعاكستها أيضاً بمشاركتها بأدوية حاصرة للموسكارين تحدث التأثيرات السمية خارج الهرمية غالباً بال Haloperidol (الشكل 29−1) والفينوتيازينات ذات سلسلة البيرازين الجانبية القوية التأثير (مثل Fluphenazine Trifluoperazine) يحدث داء باركنسون بشكل غير متواتر باستعمال Clozapine وأقل شيوعاً بالأدوية الجديدة مثل Sertindole, risperidone, olanzapine. من المظاهر سوء الوظيفة العصبية الأخرى العكوسة اللاحركية وضعف المقوية، فستجيب هذه المظاهر على ال Diphen hydramine وحاصرات الموسكارين.
2. **عسرة الحركة الآجل:** تشمل هذه السمية الهامة حركات رقصية كنعية في عضلات الشفاه والتجويف الفم وقد تكون غير عكوسة. وقد يتطور عسرة الحركة الآجل بعد عدة سنوات من المعالجة الدوائية المضادة للنفاس على الرغم من أنها ظهرت مبكرة خلال ستة أشهر. إن الأدوية المضادة للموسكارين والتي عادة تحسن من التأثيرات خارج الهرمية، تزيد عموماً من عسرة الحركة الآجل لا يوجد دواء فعّال مؤثر لعسرة الحركة الآجل. لا يسبب Clozapine هذه الحالة. قد تتحسن حالة عسرة الحركة الآجل بشكل مؤقت بازدياد جرعة المنعش العصبي، هذا ما يدعو للتفكير بأن عسرة الحركة الآجل. قد تكون ناجمة عن حساسية مستقبلات الدوبامين.
3. **تأثيرات ذاتية:** تنجم التأثيرات الذاتية عن حصار المستقبلات الموسكارينية المحيطية والأدرنرجية المحيطية ومن الصعوبة تدبيرها عند المرضى المسنين. يظهر التحمل للتأثيرات الذاتية مع متابعة العلاج. وكما هو مشاهد في الشكل 29−1، يمتلك thioridazine التأثيرات الذاتية الأقل والهالوبيريدول هو الأضعف. يمتلك clozapine والأدوية الجديد غير نموذجية تأثيرات ذاتية متوسطة.
   a. **حصار المستقبلات الموسكارينية:** غالباً ما تظهر تأثيرات شبيهة بالأتروبين (جفاف فم، إمساك، احتباس بولي، اضطراب رؤيا). خلال استعمال thioridazine والفينوتيازينات ذات السلاسل الألفاتية (مثل كلوربرومازين). تحدث هذه التأثيرات أيضاً بال Clozapine وغالبية الأدوية غير النموذجية ولكن لا تحدث بال Sertindole. التأثيرات المضادة للموسكارين العصبية المركزية قد تشمل تخليط سمي مشابه لما يحدثه الأتروبين ومضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.
   b. **حصار المستقبلات الأدرنرجية ألفا:** يعتبر هبوط الضغط الشرياني الانتصابي الناجم عن حصر مستقبلات ألفا من المظاهر الشائعة للعديد من الأدوية، خاصة الفينوتيازينية. عند المسنين.



الشكل (29−1): التأثيرات السمية الذاتية والخارج هرمية للأدوية المضادة للذهان (للنفاس). تظاهرت التأثيرات السمية خارج الهرمية على شكل داء باركنسون وعسرة الحركة. وتتظاهر التأثيرات الذاتية من خلال حصر مستقبل ألفا (هبوط ضغط انتصابي) أو حصار موسكاريني (جفاف فم، اضطراب رؤية، احتباس بولي).

يجب أخذ الاحتياطات لتفادي السقوط الناجم عن الإغماء. جميع الأدوية اللا نموذجية قد تسبب هبوط ضغط انتصابي. فشل القذف يعتبر مشكلة شائعة عند الرجال المعالجين بالفينوتيازينات.

3. **تأثيرات استقلابية وغدية:** تشمل فرط برولاكتين الدم، زيادة الوزن، تثدي، غياب متلازمة سيلان الحليب، غياب الطمث والعقم، تنجم هذه التأثيرات عن حصر مستقبلات الدوبامين في الغدة النخامية، حيث يعتبر الدوبامين المثبط الطبيعي المنظم لإفراز البرولاكتين.

4. **المتلازمة الخبيثة للمنعشات العصبية:** المرضى ذوي الحساسية النوعية للتأثيرات خارج الهرمية الناجمة عن أدوية الذهان قد يظهر لديهم فرط الحرارة الخبيث. تشمل الأعراض صلابة عضلية، نقص التعرق، فرط الحرارة، عدم استقرار ذاتي الذي قد يكون مهدد للحياة. تشمل المعالجة الدوائية استعمال Dantrolene وربما مقلدات الدوبامين.

5. **التركين:** يعتبر علامة مميزة بالفينوتيازينات أكثر من بقية مضادات الذهان، ويوصف هذا التأثير على أنه غير سار من قبل الأشخاص غير النفاسيين. باستثناء sertindole فإن جميع الأدوية غير النموذجية تحصر مستقبلات الهستامين فتحدث تأثير يساهم في التركين.

6. **تأثيرات سمية متفرقة:** ضعف الرؤيا الناجم عن ترسبات شبكية نتيجة استعمال **thioridazine** بالجرعات العالية من هذا الدواء قد يحدث أيضاً نقص في الناقلية القلبية قد ينجم اضطراب نظم بطيني مميت. **Sertindole** يطيل مسافة QT مع تخطيط القلب الكهربائي. قد يسبب التأثير المستطبن للعضلة القلبية اضطراب نظم قلبي. **Clozapine**: يسبب نقص محببات نسبته قليلة ولكنه هام (1-2٪) وبالجرعات العالية قد يسبب اختلاجات.

7. **السمية بفرط الجرعة:** إن الانسمام بالأدوية المضادة للذهان ما عدا thioridazine ليس مميتاً. يستجيب هبوط الضغط الشرياني لإعاضة السوائل. تخفض المنعشات العصبية عتبة حدوث الاختلاجات وقد تسبب الاختلاج، الذي يمكن عادة تدبيره بإعطاء الديازيبام أو الفينيتوئين. إن فرط جرعة thioridazine تسبب سمية قلبية وبالتالي فمن الصعوبة معالجتها.

مهارة حفظية: آليات المستقبل
(انظر الفصل 2 و6 و21)

تعمل الأدوية المضادة للذهان بدرجات مختلفة كمعاكسات للعديد من المستقبلات بما فيها الأستيل كولين، الدوبامين، النور ابي نفرين السيروتونين. ما هو المرسال الثانوي لكل من المستقبلات التالية التي تحصر بالأدوية المضادة للذهان؟

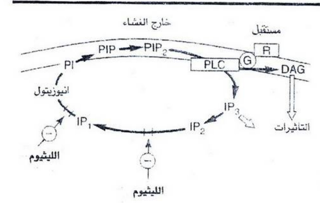
1. D_2
2. M_3
3. $Alpha_1$
4. $5HT_{2A}$

جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.

الليثيوم والأدوية الأخرى المستعملة في الاضطراب ثنائي القطب (الاكتئاب الهوسي)

A. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص الليثيوم بسرعة من الأنبوب الهضمي ويتوزع في ماء الجسم ويطرح عن طريق الكليتين ونصف عمره حوالي 20 ساعة. يجب مراقبة مستوياته البلاسمية، خاصة خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، لتقدير الجرعة الفعالة والآمنة. التركيز العلاجي البلاسمي هو 0.6-1.4 مثك/ل. قد يتبدل التركيز البلاسمي نتيجة تبدل ماء الجسم. لذلك فإن التجفاف والمعالجة بالمدرات (تيازيدية) قد تسبب ازدياد الليثيوم في الدم إلى المستويات السمية. يزيد الثيوفيللين من التصفية الكلوية لليثيوم.

B. **آلية التأثير:** لم تحدد آلية تأثير الليثيوم بشكل جيد. يثبط الدواء إعادة تدوير الفوسفوإينوزتيد الغشائية العصبية التي تتدخل في استحداث الاينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP_3) ودي أسيل غليسرول (DAG). هذه المراسيل الثانوية هامة في النقل العصبي الذي يتوسط المستقبلات الأدرنرجية والموسكارينية المركزية. (الشكل 29-2).



الشكل 29-2: يبين تأثير الليثيوم على IP_3 و DAG كمراسيل ثانوية. يظهر هذا المخطط التمثيلي غشاء مشبكي في الدماغ. PLC: فوسفوليباز C، G: بروتين G المرتبط، R: المستقبل. PI، PIP، PIP_2، IP_2، IP_1 أشكال انتقالية لـ IP_3. قد يسبب الليثيوم بتداخله في هذه الحلقة تناقص في الناقلية المشبكية.

C. **الاستعمال السريري**: تستعمل كاربونات الليثيوم في معالجة الاضطراب الوجداني ثنائي القطب (مرض الاكتئاب الهوسي). المعالجة المحافظة بالليثيوم تنقص من السلوك الهوسي ومن تواتر وتأرجح المزاج. إن المعالجة الدوائية بالمنعشات العصبية أو البنزوديازيبينات قد تكون مطلوبة في مرحلة العلاج البدئي بالليثيوم. الأدوية المضادة للكآبة قد تكون مطلوبة كعلاج مشارك خلال مرحلة المعالجة المحافظة. الأدوية البديلة ذات الفائدة من اضطراب الوجدان ثنائي القطب تشمل **corbamazepine**, **clonazepam**, **gabapentin** و **valproic acid**.

D. **السمية**: التأثيرات العصبية الجانبية لليثيوم تشمل الرجفان، التركين، الهزع، حيث قد تحدث ضخامة درقية، ولكن سوء وظيفة الدرق نادرة. قد يحدث بشكل شائع وبالمستويات العلاجية للدواء بيلة تفهة كلوية المنشأ قابلة للعودة. وتعتبر الوذمة من التأثيرات غير المرغوبة كثيرة التواتر أثناء المعالجة بالليثيوم: يحدث الليثيوم اندفاعات جلدية عدية الشكل، وازدياد كريات البيض بشكل دائم. إن استعمال الليثيوم أثناء الحمل قد يزيد من حدوث التشوهات الخلقية (تشوهات ابشتاين). إن الليثيوم مضاد استطباب عند الأمهات المرضعات.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعات الدوائية التي تم مناقشتها في هذا الفصل الأدوية الرئيسة يجب تعلمها بالتفصيل. والعوامل الأخرى لهامة يجب تمييزها إلى أية مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	عوامل أخرى هامة
Phenothiazines Aliphatic	Chlorpromazine [1]	
Piperidine	Thioridazine	Mesoridazine
Piperazine	Trifluoperazine	Perphenazine, fluphenazine
Thioxaothenes	Thiothixene	
Butyrophenones	Haloperidol	
Heterocyclics	Clozapine, molindone, Pimozide	Loxapine, olanzapine quetiapine, risperidone, sertindole
الأدوية المضادة للهوس	Litlium	Carbamazepine, clorazepam gabapenlin, valproic aud

[1] ملاحظة: يعتبر بعض المؤلفين الكلوربرومازين دواء محظور استعماله بسبب تأثيراته السمية التي تحدث بنسبة عالية

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات و/أو متممات للعبارات. اختر جواباً واحداً أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. فيما يتعلق بالفرضيات المرتبطة بالأسس الفيزيولوجية المرضية للفصام: أي من العبارات التالية هي صحيحة؟
   (A) أظهر التصوير بالـ Positron emission الطبقي وجود نقص مستقبلات الدوبامين عند مرضى الفصام المعالجين وغير المعالجين دوائياً
   (B) تفيد الأدوية التي تحصر مستقبلات الدوبامين في تخفيف أعراض النفاس عند مرضى داء باركنسون
   (C) ترتبط الفعالية السريرية للأدوية المضادة للنفاس جيداً مع تأثيراتها الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرنرجية
   (D) يمكن أن يحدث النفاس المحرض بالأدوية دون تفعيل مستقبلات الدوبامين الدماغية
   (E) تمتلك جميع الأدوية المضادة للنفاس المؤثرة ألفة عالية تجاه مستقبلات الدوبامين D_2
2. وصف الـ Fluphenazine لمريض ذكر عمره 20 عاماً، تحسنت أعراض الفصام لديه بشكل كاف له يقيم في منزله. يزور طبيبه بقائمة من الشكايات حول الأدوية التي يتناولها. أي من الآتي غير محتمل أن يكونَ في قائمته؟
   (A) إمساك
   (B) دوخة عند وقوفه السريع
   (C) أصبح غير مهتماً بالجنس
   (D) إلعاب زائد
   (E) صعوبة قراءة الأحرف المطبوعة في الصحف
3. أي من العبارات التالية حول التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للنفاس صحيحة؟
   (A) الحدوث التأخر للحركات الكنعية الرقصية بالأدوية الاعتيادية المضادة للنفاس ينقص بإعطاء الأدوية المضادة للموسكارين
   (B) إن تصبغ الشبكية هو تأثير سمي معتمد على الجرعة الدوائية لـ Clozapine
   (C) يمكن أن يتناقص التململ وعدم الراحة غير المسيطر عليه عند مرضى يتناولون مضادات النفاس بازدياد جرعة الدواء.
   (D) تحدث تفاعلات ضعف القوية بشكل نادر جداً باستعمال olanzapine
   (E) إن اضطراب الرؤيا والاحتباس البولي من التأثيرات غير المرغوبة لـ Haloperidol
4. إن الكلوربرومازين دواء غير ملائم لتدبير
   (A) الهوس الحاد
   (C) متلازمة سيلان الحليب ـ انقطاع الطمث
   (C) الانسمام بالـ Phencyclidine
   (D) الاضطرابات الوجدانية الفصامية
   (E) متلازمة Tourette's
5. ظهر لدى مريض مصاب ببطء الحركة، صلابة ورجفان خلال معالجته بالـ Haloperidol تم تبديل الدواء إلى thioridazine، حيث كان مفيداً في إنقاص الأعراض النفاسية. ولم يحدث اضطرابات خارج هرمية لديه. الشرح الأكثر احتمالاً هو ذلك
   (A) يمتلك الهالوبيريدول ألفة قليلة تجاه مستقبلات D_2
   (B) يمتلك Thioridazine تأثيرات أكبر حاصرة لمستقبلات ألفا الأدرنرجية
   (C) يفعل الهالوبيريدول الأعصاب GABAergic في الجسم المخطط
   (D) يمتلك Thioridazine تأثيرات حاصرة مسيطرة على المستقبلات الموسكارينية الدماغية
   (E) يحصر الـ Haloperidel تحرر الدوبامين ما قبل المشبكي
6. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بمعالجة اضطراب الوجداني ثنائي القطب صحيحة؟
   (A) سوف يخفف أو يحسن الليثيوم من الطور الهوسي للاضطراب ثنائي القطب خلال 24 ساعة
   (B) ازدياد الوارد من كلور الصوديوم يعزز الانسمام بالليثيوم
   (C) قد يحتاج لخفض جرعة الليثيوم عند المرضى الذين يتناولون التيازيدات
   (D) تتعادل نسبة اطراح الليثيوم مع نسبة اطراح الكرياتينين
   (E) لا يعبر الليثيوم الحاجز المشيمي
7. مريض ذكر عمره 30 عاماً وضع على معالجة دوائية لمشكلة نفسية. يشتكي أنه يشعر بالتسطح (flat) وأصبح مرتبك مع الوقت. أصبح لديه زيادة في الوزن وفقدان الرغبة الجنسية. يلاحظ رجفان ضعيف بالأيدي على الحركة. وأخبرك بأنه كان يتناول دواءً وأنه دائماً يشعر بالعطش مع ازدياد تواتر التبول. الدواء الأكثر احتمالاً أنه يتناوله هو
   (A) Clonazepam
   (B) Clozapine
   (C) Haloperidol

(D) Lithium
(E) Trifluoperazine

8. شاب شخص له الإصابة بالفصام. وتطور لديه معص عضلي شديد مع انفتال عنق (أجل) بعد فترة قصيرة من العلاج الدوائي بالهالوبيريدول. فالتصرف الأفضل سوف يكون
(A) إضافة Clozapine إلى النظام العلاجي
(B) إيقاف الهالوبيريدول ومراقبة المريض
(C) إعطاء فموي لـ Diphenlydramine
(D) تحويل المريض إلى Fluphenazine
(E) حقن benztropine

9. اضطر مريض مصاب باضطراب ثنائي القطب لإعطاء معالجة مؤثرة بجرعات من الليثيوم بحيث تحقق مستوى بلاسمي 1.4–1.5 مثك/ل. بدء يعاني مؤخراً من ازدياد الفعالية الحركية، حبسة، تخليط عقلي، سحب اجتماعي، فالتصرف الأفضل سوف يكون:
(A) إضافة Amitriptyline إلى نظامه العلاجي
(B) متابعة الـLithium وإضافة الهالوبيريدول
(C) إيقاف الليثيوم وإعطاء حمض الفالبروات
(D) إيقاف الليثيوم وإعطاء Clozapine
(E) زيادة جرعة الليثيوم

10. أي من العبارات التالية حول تأثيرات الفينوتيازينات صحيحة؟
(A) تفعل المستقبلات الموسكارينية
(B) مضادة للإقياء
(C) تنقص التركيز البلاسمي للبرولاكتين
(D) ترفع عتبة الصرع
(E) ترفع الضغط الشرياني

11. مريض شاب عولج بدواء مضاد للنفاس لعدة أسابيع فأصبح يتعب بسرعة ويعاني من حمى دورية. وظهرت نمشات جلدية بالفحص الفيزيائي، أظهرت الدراسة المخبرية نقص الكريات البيض والصفيحات. إذا وضع التشخيص بأن المريض يعاني من فقد المحببات المحدث بالأدوية، فإنه من المحتمل أن يكون قد عولج بالـ:
(A) Chlorpromazine
(B) Clozapine
(C) Haloperidol
(D) Olanzapine
(E) Risperidone

12. بمقارنة خصائص الـ Thioridazine مع أدوية المضادة للنفاس القديمة، فأي من العبارات التالية صحيحة؟
(A) أكثر احتمالاً أن يسبب اضطراب خارج هرمي
(B) أقل احتمالاً أن يسبب احتباس بولي
(C) أكثر احتمالاً أن يكون آمنة عند المرضى ذوي قصة اضطراب نظم قلبي
(D) أقل احتمالاً أن يسبب جفاف فم
(E) أكثر احتمالاً أن يسبب سوء وظيفة عينية

13. خلال أيام من البدء بالمعالجة بالهالوبيريديل عند شاب ذكر تطور لديه صلابة عضلية معممة شديدة مع حمى عالية. في غرفة الإسعاف كان غير متماسك، مع ازدياد نظم القلب وهبوط ضغط شرياني وتعرق. أشارت الدراسة المخبرية لازدياد الكريات البيض مع ازدياد كرياتين كيناز. فالسبب الأشيع لهذه الأعراض بأن المريض كان يعاني من:
(A) نقص/ المحببات
(B) خمج جرثومي شديد
(C) المتلازمة المنعشة العصبية الخبيثة
(D) الصعر التشنجي
(E) عسرة الحركة الآجل

14. يمتلك هذا الدواء ألفة عالية تجاه مستقبلات $5\text{-}HT_2$ في الدماغ ولا يسبب تظاهرات خارج هرمية أو انسمام كبدي، وقد قرر بأن الدواء سوف يحسن من الأعراض الإيجابية والسلبية للفصام.
(A) Chlorpromazine
(B) Clozapine
(C) Fluphenazine
(D) Olanzapine
(E) Risperidlne

الإجابات

1. تصوير الدماغ بال PET سكان عند مرضى الفصام غير المعالجين يظهر ازدياد طفيف في مستقبلات الدوبامين. يجب تفادي حاصرات مستقبلات الدوبامين عند مرضى داء باركنسون. على الرغم من أن غالبية الأدوية التقليدية المضادة للنفاس تحصر مستقبلا D_2. فإن هذا التأثير ليس متطلب مطلق لتأثير الأدوية المضادة للذهان، حيث أن Clozapine والأدوية الجديدة تمتلك ألفة ضعيفة تجاه هذه المستقبلات. إن الفعالية السريرية للأدوية المضادة للنفاس لا ترتبط جيداً مع التأثيرات الحاصرات لمستقبلات بيتا. وإن تأثيرات Phencyclidine (PCP) مقاربة بشكل موازي لنوب الفصام الحاد. ولكن PCP لا يمتلك تأثيراً على مستقبلات الدوبامين الدماغية. الجواب (D).
2. تحدث التأثيرات بغالبية الفينوتيازينات، تعمل هذه الأدوية أيضاً كمضادة للمستقبلات الموسكارينية والأدرنرجية ألفا. ويعتبر حدوث هبوط ضغط انتصابي واضطراب الرؤيا والإمساك من التأثيرات غير المرغوبة الشائعة وكذلك جفاف الفم. قد تنجم التأثيرات على الرغبة الجنسية من ازدياد البرولاكتين أو من تحول الأندوجينات إلى استروجينات في الأنسجة المحيطية. الجواب هو (D).
3. تحرض حاصرات الموسكارين على عسرة الحركة الآجل. وقد تتحسن رهبة الجلوس (تململ وعدم الراحة غير مسيطر عليه) الناجم عن الأدوية المضادة للنفاس بإنقاص جرعة الدواء. لا يحدث سوء وظيفة عينية باستخدام Clozapine. إن الأدوية المضادة للنفاس القديمة خاصة التي تمتلك تأثير معاكس قوي للمستقبلات الدوبامينية. قد تسبب عسرة مقوية حاد كظاهرة مبكرة أثناء العلاجية. يمتلك ال Olanzapine تأثيرات قليلة حاصرة للدوبامين ومن غير المحتمل أن يسبب هذا النوع من التأثيرات غير المرغوبة. لا يحصر الهالوبيريدول المستقبلات الموسكارينية. الجواب (D).
4. قد يحدث فرط برولاكتين الدم ومتلازمة سيلان الحليب - انقطاع الطمث كتأثيرات جانبية خلال المعالجة بالأدوية المضادة للنفاس التي تحصر مستقبلات الدوبامين في السبيل ال Tuberoinfundibular. هذا بدوره يقي من التأثير المثبط الطبيعي للدوبامين على تحرير البرولاكتين من الغدة النخامية الأمامية. الجواب (B).
5. تحدث تأثيرات باركنسون غير مرغوبة بشكل شائع بالهالوبيريدول أكثر من ال Thioridazine. يمكن شرح ذلك بأن thioridazine له تأثيرات حاصرة أكثر وضوحاً على المستقبلات الموسكارينية الدماغية. يعاوض هذا التأثير بشكل جزئي على مستوى حصار المستقبلات الدوبامينية في السبيل المخطط الأسود، لذا تكون الوظيفة خارج الهرمية محتفظ بها. احتمال آخر (ليس مذكوراً) بأن الهالوبيريدول يمتلك ألفة عالية تجاه مستقبلات D_2 الدوبامينية أكثر من Thioridazine.
6. إن التأثيرات السريرية لليثيوم بطيئة بدء التأثير وقد لا تظهر قبل أسبوع أو اثنين من بدء العلاج. يطرح الليثيوم عن طريق الكلية بنسبة 20٪ نسبة إلى الكرياتينين. وتتأثر تصفيته بالعديد من العوامل والتي تشمل وظيفة الكلية، تركيز صوديوم المصل، حالة الإماهة، الحمل، وتزامن استعمال أدوية أخرى. إن تراكيز الصوديوم البولية الكبيرة تثبط من عود الامتصاص الأنبوبي لليثيوم. مما ينقص من مستوياته البلاسمية. قد تنقص التيازيدات من التراكيز البلاسمية لليثيوم عن طريق إنقاصها لحجم الدم. أي دواء يستطيع أن يعبر الحاجز الدموي الدماغي يستطيع أن يعبر المشيمة الجواب (C).
7. إن التخليط الذهني، تبدلات، مزاج، نقص الرغبة الجنسية، زيادة الوزن جميعها أعراض قد لا ترتبط بإعطاء الدواء. بينما الأدوية النفسية والتي تشمل تلك تستخدم في معالجة النفاس واضطرابات الوجدان قد تكون مسؤولة عن مثل هذه الأعراض. إن الرجفان وأعراض البيلة التفهة الكلوية المنشأ هي من التأثيرات غير المرغوبة لليثيوم والتي يمكن أن تحدث بالمستويات الدموية العلاجية للدواء. الجواب (D).
8. إن تفاعلات عسرة المقوية الحادة هي عادة شديد الألم ويجب معالجتها مباشرة بالإعطاء الخلالي لدواء حاصر للموسكارين. إن إضافة Clozapine سوف لن يقي، وال Fluphenazine هو مشابهة للهالوبيريدول فهو قد يسبب عسرة المقوية الحاد. إن الإعطاء الفموي diphenhydramine يكون محتملاً ولكن قد يجد المريض صعوبة في بلعها وسوف تأخذ وقت أطول لتؤثر. الجواب (E).
9. إن الأعراض الموصوفة عند هذا المريض هي تأثيرات سمية ناجمة عن الليثيوم. والمستوى البلاسمي المرغوب هو 0.7-1.4 ملك/ليتر، ولكن قد تحدث السمية في المستوى العلاجي الأعلى من هذا المدى عند بعض المرضى. إن رفع الجرعة الدوائية لليثيوم سوف يزيد من تركيزه الدموي ويفاقم الأعراض. إن إضافة amitriptyline أو الهالوبيريدول إلى هذا النظام العلاجي سوف لن يخفف من هذه المشكلة. ومحاولة استخدام دواء بديل (مثل Carbamazepine، Clonazepan أو valproic acid) يعتبر ملاءماً. إن Clozapine هو دواء ذو فعالية قليلة في الاضطراب ثنائي القطب. الجواب (C).
10. باستثناء ال Thioridazine، تمتلك الفينوتيازينات تأثيرات مضادة للإقياء قوية. إن الفينوتيازينات القصيرة السلاسل الجانبية تمتلك تأثير هام كحاصر لمستقبل الهيستامين H_1 وتستعمل لتخفيف الحكة أو كما هي حالة البروميتازين، كمركن قبل العمل الجراحي. جميع ما بقي من الخيارات المدونة هي معاكسة. الجواب (B).
11. يحدث نقص المحببات عند نسبة قليلة من المرضى الذين يتناولون ال Ciozsapine. قد يتطور هذا الاضطراب المميت خلال 6 إلى 18 أسبوع من المعالجة.

نعتبر السمية الدموية معكوسة إذا تم إيقاف تناول Clozapine مباشرة فيتبع ذلك نقص هام في تعداد الكريات البيض. الجواب (B).

12. تعتبر التأثيرات الجانبية الشبيهة بالأتروبين أكثر شيوعاً وسيطرة بأستعمال thioridazine من الفينوتيازينات الأخرى، ولكن الدواء أقل احتمالاً في إحداثه لسوء الوظيفة خارج الهرمية. تسبب الجرعات الكبيرة من thioridazine ترسبات شبكية والتي بتطور الحالة تحدث ما يشبه التهاب شبكية صباغي. فقد يشتكي المريض من الرؤيا المعتمة. يملك الدواء تأثيرات شبيهة بالكينيدين بتأثيراته على القلب، وبزيادة جرعته قد يسبب اضطراب نظم قلبي وحصار في النقل القلبي. الجواب (E).

13. تتميز المتلازمة الخبيثة المنشئة المصبية بصلابة عضلة، حمى شديدة، عدم ثبات ذاتي. قد تنجم هذه المتلازمة عن حصار سريع لمستقبلات الدوبامين عند المرضى الذي لديهم حساسية عالية للتأثيرات خارج الهرمية للأدوية المضادة للنفاس. يشمل التدبير السيطرة الفيزيائية على الحمى، استعمال المرخيات العضلية (مثل dantrolene أو diazepam). ومن المحتمل إعطاء مقلد لمستقبل الدوبامين مثل البروموكربتين. كما هو حال غالبية الأدوية التي تزيد من الفعالية الدوبامينرجية، فإن البروموكريتين قد يفاقم أعراض النفاس.

14. تمتلك العديد من الأدوية المضادة للنفاس ألفة عالية تجاه مستقبلات $5\text{-}HT_2$ أكثر من ألفتها تجاه مستقبلات الدوبامين. ولكن بما أن Clozapine يمتلك سمية دموية فقد تحول الاهتمام إلى olanzapine وrisporidone، كلاهما يحصر مستقبلات $5\text{-}HT_2$. على الرغم من أن الخطورة قليلة، فقد تبين أن risporidone يسبب سوء وظيفة خارج هرمية تشمل عسرة الحركة الآجل. الجواب (D).

جواب المهارة الحفظية: آليات المستقبل
(انظر الفصل 6.2 و21)

1. D_2: مرتبطة مع G_i. ↓cAMP.
2. M_3: مرتبطة مع G_q. ↑IP_3 وDAG.
3. α_1: مرتبطة مع G_q. ↑IP_3 وDAG.
4. $5\text{-}HT_{2A}$: مرتبطة مع G_q. ↑IP_3 وDAG.

30 مضادات الاكتئاب

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآليات المحتملة والخصائص الرئيسة لمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.
- تدوين التأثيرات السمية التي تحدث في سياق المعالجة المزمنة بالجرعات العالية الحادة من مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.
- تحديد الجيل الثاني والثالث من مضادات الكآبة مختلفة الدارة (heterocyclic) وخصائصها المميزة.
- تحديد مثبطات عود التقاط السيروتونين وتدوين خصائصها الرئيسة.
- وصف الاستعمالات العلاجية والتأثيرات السمية لمثبطات MAO.
- تحديد التداخلات الدوائية الرئيسة المرافقة للأدوية المضادة للكآبة.

تعلم التعاريف التالية

المصطلح	التعريف
النظرية الأمينية للمزاج	تقول هذه الفرضية بأن الاضطرابات الاكتئابية الكبرى تنجم عن نقص وظيفي في النور ايبي نفرين أو السيروتونين في المشابك العصبية المركزية
ثلاثية الحلقة	مجموعة من الأدوية المتشابهة بنيوياً، تشبه الفينوتيازينات كيميائياً، تحصر عود التقاط كلاً من النور ايبي نفرين والسيروتونين
مثبطات MAO	أدوية تثبط المونو أمينو أكسيداز النوع A، المسؤولة عن استقلاب النور ايبي نفرين والسيروتونين، أو المونو أمينو أكسيداز النوع B المسؤولة عن استقلاب الدوبامين
مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية	مجموعة من الأدوية تثبط اصطفائياً نواقل السيروتونين في غشاء النهاية العصبية.
مختلف الحلقة (الجيل الثاني والثالث من مضادات الاكتئاب)	أدوية ذات بنى كيميائية مختلفة، يمتلك العديد منها تأثيرات مختلفة عن مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة أو مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية

المفاهيم

الاكتئاب حالة شائعة، وهو يتظاهر نفسياً وفيزيائياً. هناك ثلاثة أنواع رئيسية للاكتئاب هي: (1) **الاكتئاب التفاعلي**، يحدث نتيجة استجابة للحوادث الخارجية، (2) **اضطراب الوجدان ثنائي القطب (اكتئاب هوسي)** وصف في الفصل 29 و(3) **اضطراب الاكتئاب الرئيسي أو الاكتئاب الداخلي**، وهو اضطراب المزاج دون وجود سبب واضح طبي. الأدوية المستعملة في الاكتئاب الرئيسي هي موضوع البحث في هذا الفصل.

النظرية الأمينية للمزاج تعتمد على أن الأمينات الدماغية خاصة النورايبي نفرين (NE) والسيروتونين (5-HT) هي وسائط عصبية ناقلة في السبل المسؤولة عن المزاج. طبقاً للنظرية الأمينية، فإن النقص الوظيفي في فعالية مثل هذه الأمينات سوف ينجم عنه الاكتئاب، وإن ازدياد الفعالية الوظيفية سوف ينجم عنه ارتفاع المزاج. الصعوبات التي تواجه هذه النظرية تشمل (1) الأدوية المضادة للكآبة تسبب تبدلات في الفعالية الأمينية خلال ساعات، ولكن ربما تحتاج لأسابيع لتحقيق التأثيرات العلاجية السريرية، (2) إن غالبية مضادات الكآبة تسبب التنظيم الأدنى للمستقبلات الأمينية و(3) على أقل واحد فقط من مضادات الكآبة الـ bupropion يمتلك تأثيرات قليلة على النورايبي نفرين والسيروتونين الدماغي.

A. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** يبين الشكل 30-1 المجموعات الرئيسة للأدوية المضادة للاكتئاب: **مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، مضادات الكآبة المختلفة الحلقة، مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية ومثبطات المونو أمينو أكسيداز.**

1. **ثلاثيات الحلقة (TCAs):** إن مضادات الكآبة ثلاثية (مثل **imipramine** أو**Amitriptyine**) الحلقة تتشابه بنيوياً مع الفينوتيازين المضاد للنفاس وتتشارك معها بالتأثيرات الفارماكوديناميكية. تمتص ثلاثية الحلقة بشكل جيد عن طريق الفم. ولكنها تخضع للاستقلاب بالعبور الأولي. تمتلك حجم توزع كبير وغير قابلة للزوال عن طريق التحال.



الشكل 30-1: المجموعات الرئيسة للأدوية المضادة للاكتئاب.

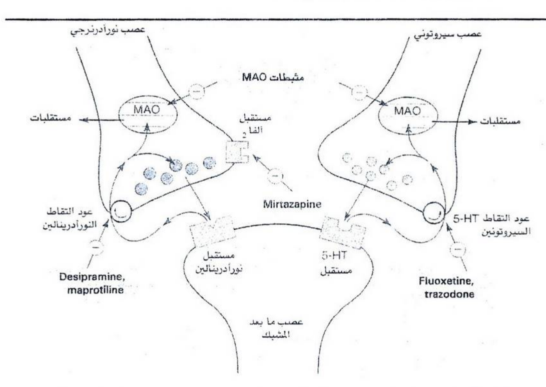
يجب أن تخضع للاستقلاب الكبدي الشديد قبل اطراحها، أنصاف أعمارها البلاسمية 8-36 ساعة مما يقبل بأن تعطى جرعة واحدة يومياً. تمتلك بعض مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مستقلبات فعالة.

2. **مختلفة الحلقة:** تختلف هذه الأدوية بنيوياً وتشمل الجيل الثاني من مضادات الكآبة (مثل **trazodone maprotiline, bupropion, amoxapine**) وأدوية الجيل الثالث الجديدة (**venlafaxine, nefazodone, mirtazapine**). تتشابه الحرائك الفارماكولوجية لغالبية هذه الأدوية مع الأدوية ثلاثية الحلقة، يستثنى من ذلك Nefazodone وtrazodone حيث أنصاف أعمارها أقصر تماماً ويتطلب إعطاؤهما 2-3 مرة باليوم.

3. **مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية: (SSRIs)**: الـ **Fluoxetine** هو الدواء الرئيسي من هذه المجموعة الدوائية، يثبط اصطفائياً عود التقاط السيروتونين. جميع أفراد هذه المجموعة تخضع للاستقلاب الكبدي وأنصاف أعمارها ما بين 18-24 ساعة. ولكن الـ Fluoxetine يمتلك مستقلب فعال ونصف عمره عدة أيام. لا يمتلك العناصر الأخرى في هذه المجموعة (مثل **paroxetine, citalopram, sertraline**): مستقلبات مديدة التأثير.

4. **مثبطات MAO (MAOIs)**: تتشابه هذه الأدوية (مثل **Isocarboxazid, tranycypromine, phenelzine**) تتشابه مع الأمفيتامين وهي فعالة عند إعطاءها عن طريق الفم. تثبط كلاً من MAO-A (التي تستقلب النورايبي نفرين، السيروتونين والتيرامين) وMAO-B (التي تستقلب الدوبامين). Tranylcypromine هو الأسرع في بدء التأثير ولكنه قصيرة مدة التأثير (حوالي الأسبوع) مقارنة مع باقي مثبطات MAO (مدة التأثير تتراوح 2-3 أسبوع). على الرغم من طول مدة التأثير هذه، تعطى مضادات الكآبة المثبطة لـ MAO يومياً. هذه الأدوية مثبطة للأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء وتسبب العديد من التداخلات الدوائية.

B. **آليات تأثير مضادات الكآبة:** يبين الشكل 30-2 الأماكن الرئيسية لتأثير مضادات الكآبة في مشابك الجملة العصبية المركزية. على الرغم من تعدد الآليات فإن غالبيته مضادات الاكتئاب تسبب تفعيل وتقوية تأثيرات النواقل العصبية للنورايبي نفرين، سيروتونين، أو كلاهما. المستثنى الوحيد هو bupropion حيث يعمل بآلية غير معروفة. إن الاستعمال المديد لثلاثيات الحلقة ومثبطات MAO يؤدي إلى التنظيم الأدنى لمستقبلات بيتا الأدرنرجية ولكن هذا لا يحدث باستعمال SSRLs.



الشكل 30-2: الأماكن المحتملة لتأثير مضادات الاكتئاب. إن تثبيط عود التقاط النورأدرينالين والسيروتونين يزيد من الفعاليات المشبكية لهذه النواقل العصبية. إن تثبيط MAO في المخازن ما قبل المشبكية يزيد من النورادينالين والسيروتونين، الذي يؤدي بدوره لازدياد تأثير النواقل العصبية. إن حصار مستقبل α_2 ما قبل المشبك يمنع حدوث التثبيط بالتلقيم الراجع لتحرر النورأدرينالين. لاحظ: هناك تأثيرات حادة لمضادات الاكتئاب.

1. **مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة:** يتضمن تأثير الأدوية ثلاثية الحلقة تثبيط آليات عود التقاط النورابيي نفرين والسيروتونين (عود الالتقاط مسؤول عن إلغاء التأثيرات المشبكية لهذه النواقل) في الدماغ. تؤدي هذه النتائج إلى تقوية تأثيرات الناقل العصبي في مستوى المستقبلات ما بعد المشبك.
2. **مضادات الاكتئاب مختلفة الحلقة:** يختلف التأثير الحاد للأدوية مختلفة الحلقة. تثبط بعض أدوية الجيل الثاني عود التقاط NE (مثالها maprotiline)، تمتلك أدوية أخرى تأثير على عود التقاط السيروتونين (مثالها trazobone. انظر الجدول 30–2). الجيل الثالث Venlafaxine ليس من ثلاثية الحلقة، وهو مثبط قوي لكل من نواقل NE و5-HT. يزيد الـ Miratazapine تحرر الأمين من النهايات العصبية بمعاكسته مستقبلات α_2 الأدرنرجية ما قبل المشبك عن طريق تثبيط التلقيم الراجع.
3. **مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية:** تمتلك هذه المجموعة تأثيراً شديد ذو اصطفائية عالية على نواقل 5-HT.
4. **مثبطات MAO:** تزيد من مستويات الأمين من خلال تداخلها مع استقلابها في مستوى النهايات العصبية، مسببة بذلك ازدياد محتوى الحويصلات من النورابيي نفرين والسيروتونين. عندما تطرح محتويات الحويصلات نتيجة التفعيل العصبي، يزداد مقدار الأمينات المتحررة مما يعزز من تأثيرات هذه النواقل العصبية.

C. **التأثيرات الفارماكولوجية:**

1. **حصار التقاط الأمين:** الأدوية التي تحصر نواقل NE في الجملة العصبية المركزية (مثل ثلاثيات الحلقة) أيضاً تثبط عود التقاط NE في النهايات العصبية في الجملة العصبية الذاتية. بشكل مشابه تزيد مثبطات MAO من NE في النهايات العصبية الودية. في كلا الحالتين، قد يؤدي ذلك إلى تأثيرات ذاتية ودية محيطية. وإن الاستعمال المديد لمثبطات MAO قد ينقص من الضغط الشرياني.
2. **التركين:** يعتبر التركين من التأثيرات العصبية المركزية الشائعة للأدوية ثلاثية الحلقة (على الرغم أنه أقل باستعمال Protriptyline وdesipramine) وغالبية الأدوية المختلفة الحلقة (جدول 30–2). إن من الشائع أن تسبب مثبطات MAO، مثبطات عود التقاط السيروتونين وbupropion تأثيرات منبهة للجملة العصبية المركزية.
3. **حصار المستقبلات الموسكارينية:** يتم معاكسة المستقبلات الموسكارينية بجميع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة وبشكل خاص amitriptyline وdoxepin (جدول 30–2).

جدول 30–2: التأثيرات الفارماكوديناميكية لمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة الشائعة، وللأدوية مختلفة الحلقة ومثبطات عود التقاط السيروتونين.

اسم الدواء	التركين	حصر المستقبلات الموسكارينية	حصر عود التقاط NE	حصر عود التقاط 5HT
ثلاثية الحلقة				
Amitriptyline, doxepin	+++	+++	++	+++
Desipramine, protriptyline	+	+	+++	−
Imipramine, nortriptyline	++	++	++	+++
مختلفة الحلقة (الجيل الثاني)				
Amoxapine	++	++	++	+
Bupropoin	−	−	−	−
Trazodone	+++	−	−	++
Maprotiline	++	++	+++	−
مختلفة الحلقة (الجيل الثالث)				
Mirtazapine	+++	−	−	−
Nefazodone	++	+++	−	+
Venlafaxine	−	−	+++	++
مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية (SSRIs)				
Fluoxetine, citolopram paroxetine, sertraline	−	−	−	+++

مفتاح: − لا يؤثر ++ تأثير متوسط
+ تأثير خفيف +++ تأثير شديد

يبدو أن العوامل الجديدة أقل تأثيراً على المستقبلات الموسكارينية. وإن التأثيرات الشبيهة بالأتروبين قليلة الحدوث بمثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية وbupropion وtrazodone.

4. **التأثيرات القلبية الوعائية:** تحدث هذه التأثيرات بشكل شائع باستعمال ثلاثيات الحلقة وتشمل هبوط الضغط الشرياني نتيجة حصار مستقبلات ألفا وتثبيط النقل القلبي الذي قد يسبب بدوره اضطراب نظم قلبي.
5. **الاختلاجات:** بسبب أن عتبة الاختلاج تكون منخفضة بالأدوية ثلاثية الحلقة ومثبطات MAO، فقد تحدث الاختلاجات بالجرعات الزائدة من هذه الأدوية. وتسبب أيضاً الجرعات الكبيرة من maprotiline ومثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية الاختلاجات.

D. **الاستعمال السريري:**

1. **الاضطرابات الاكتئابية الكبرى:** يعتبر الاكتئاب الداخلي المنشأ من الاستطبابات الرئيسة لاستعمال مضادات الكآبة. يختلف المرضى باستجابتهم للأدوية. تعتبر الأدوية الجديدة (SSRIs، بعض مختلفات الحلقة) من الأدوية الموصوفة بشكل واسع بسبب تحمل تأثيراتها الجانبية والأمان في حال زيادة جرعتها، وقد تكون أحياناً مفيدة عند المرضى المعندين على العلاج بثلاثية الحلقة أو مثبطات MAO. كعلاج دوائي بديل، إن الأدوية ثلاثية الحلقة أكثر فائدة عند المرضى ذوي التخلف العقلي، والمصابين باضطراب النوم، نقص الشهية، ونقص الوزن. قد تكون مثبطات MAO أكثر فائدة عند مرضى القلق والرهاب وداء المراق. قد تقص مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية من الشهية، وغالباً المرضى ذوي الوزن الزائد ينقص وزنهم لدى استعمال هذه الأدوية، على الأقل خلال 6–12 شهر الأولى من المعالجة.
2. **استعمالات سريرية أخرى:** تستعمل أيضاً الأدوية ثلاثية الحلقة من معالجة اضطراب الوجدان ثنائي القطب، هجمات الهلع الحاد، اضطراب الرهاب (قارن مع Alprazolam، فصل 22)، سلس البول، حالات الألم المزمن. إن ciomipranine ومثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية بما فيها fluvoxamine تفيد في اضطرابات الوسواس القهري. وتفيد أيضاً مركبات SRRIs عند المرضى الذين يعانوا من هجمات الهلع، الرهاب الاجتماعي. القهم (شهوة البقرية). المتلازمة الطمثية الباكرة (PMS) وقد تفيد أيضاً في معالجة الاعتماد الكحولي. يفيد استعمال Buprorian في معالجة المرضى الذي يحاولون السحب من الاعتماد النيكوتيني.

E. **السمية:**

1. **ثلاثية الحلقة:** يمكن التنبأ بالتأثيرات غير المرغوبة لمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة من تأثيراتها الفارماكودينمائية وتشمل (1) تركين زائد إنهاك تعب وأحياناً تخليط (2) تأثير مقلدة للودي تشمل تسرع قلب، إثارة، تعرق، وأرق. (3) تأثيرات شبيهة بالأتروبين (4) هبوط ضغط انتصابي، شذوذات ECG، واعتلال عضلة قلبية (5) رجفان وتشوش حسي (6) زيادة وزن. تعتبر الجرعة الزائدة من ثلاثيات الحلقة ذات خطورة كبيرة وإن تناول كمية من الدواء دفعة واحدة مخصصة لتكون على أسبوعين قد تكون مميتة. تشمل التظاهرات (1) إثارة، هذيان، إثارة عصبية عضلية، اختلاجات وسبات (2) تثبيط تنفسي ووهط دوراني. (3) حمى مفرطة و (4) نقص النقل القلبي واضطراب نظم قلبي شديد. من خصائصها 3Cs: السبات (coma)، اختلاجات (Convulsions) وتسمم قلبي (Cardiotoxicity).

   تشمل التداخلات الدوائية لثلاثيات الحلقة (جدول 30–3) تثبيط تآزري للجملة العصبية المركزية عند مشاركتها مع مثبطات مركزية مثل الإيثانول، الباربيتورات، البنزوديازبينات والأفيونات. قد تسبب ثلاثيات الحلقة معاكسة التأثير المضاد لارتفاع الضغط الشرياني للغوانتدين وذلك بمنع نقلها في النهايات العصبية الودية. وبشكل أقل شيوعاً، قد تتداخل مع التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني للمتيل نورايبي نفرين (المستقلب الفعال للميتل دوبا) والكلونيدين.
2. **السمية الدوائية للمجموعة المختلفة الحلقة:** يسبب كلاً من Mirtazepine وtrazodone تأثيرات مركنة. وتسبب كلاً من Amoxapine، maprotiline وmirtazapine وtrazodone تأثيرات ذاتية أحياناً. إن Amoxapine هو حاصر لمستقبلات الدوبامين وقد يسبب لا حركية وباركنسونية ومتلازمة سيلان الحليب. انقطاع الطمث. تشمل التأثيرات غير المرغوبة للـ bupropion الدوخة وجفاف الفم، ويفاقم حالة النفاس، والجرعات العالية منه تسبب اختلاجات. إن الاختلاجات والسمية القلبية من الملامح البارزة لزيادة جرعة amoxapine وmaprotilline. يمتلك الـ Venlafaxine تأثيرات منبهة شبيهة بـ SRRIs. إن كلاً من Venlafaxine وnefazodone يثبطان أنزيمات السيتوكروم P450. وبالتالي فإن nefazdone يثبط استقلاب alprazolom وtriazolam ويثبط الـ Venlafaxine استقلاب الهالوبيريدول (انظر الجدول 30–3).
3. **سمية SRRIs:** قد يسبب Fluoxetine والأدوية الأخرى من مجموعة SRRIs غثيان، صداع، قلق، إثارة، أرق سوء وظيفة جنسية. يمكن التخفيف من النرفزة بالبدء بجرعات مخفضة أو مشاركتها مع البنزوديازبينات. التأثيرات خارج الهرمية التي تظهر مبكرة في المعالجة ربما تشمل اللا حركية، سوء الحركة،

جدول 30-3: التداخلات الدوائية الشاهدة مع الأدوية المضادة للاكتئاب.

اسم مضاد الاكتئاب	الدواء المشارك	النتيجة
Fluoxetine	Lithhm, triagclics, warfarin	يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يجب إنقاص الجرعات
Fluvoxamin	Alprazolam, theophyiline, Tricyclics, warfarin	يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يتوجب إنقاص الجرعات
مثبطات MAO	مقلدات الودي، التيرامين	نوب ارتفاع ضغط شرياني
	SSRIs	متلازمة السيروتونين
Nefazodone	Alprazolam, triazolam	يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يتوجب إنقاص الجرعات
Paroxetine	Procyclidine, theophyiline, tricyclics, warfarin	يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يتوجب إنقاص الجرعات
Sertraline	Tricyclics, warfarin	تزداد التأثيرات، يجب إنقاص الجرعات
Tricyclics	مثبطات الجملة العصبية المركزية (إيثانول، منومات مركنة 1000غ)	تثبيط تآزري للجملة العصبية المركزية [1]
	Clonidine, guanethidine, methyldopa	تنقص التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني المرتفع
	SSRIs	متلازمة السيروتونين

[1] تشمل ثلاثية الحلقة ومختلفة الحلقة مع أفعال تركيبية (مثال الـ mirtazapine, nefazodone, trazodone).

تفاعلات عسرة المقوية. الاختلاجات أيضاً تكون نتيجة تالية لفرط الجرعة. وقد وصفت متلازمة السحب بالـ SSRIs والتي تشمل غثيان، دوخة، قلق، الرجفان، خفقان.

4. التداخل الدوائي مع SSRIs: تثبط SSRIs الأنزيمات الكبدية للسيتوكروم P450، يقود هذا التأثير إلى ازدياد فعالية العديد من الأدوية والتي تشمل مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والوارفارين. يثبط Fluvoxamine استقلاب cisapride وastemizole وterfenadine فيسبب سمية قلبية مما أدى إلى سحب الدوائين الأخيرين من الأسواق (انظر الجدول 30-3). يسبب Citalopram تداخلات دوائية أقل من SSRIs.

عندما تستعمل الـ SSRIs مشاركة مع أدوية أخرى تعزز من فعل السيروتونين. فقد يحدث تداخلات خطيرة. لقد وضعت بالبدء متلازمة السيروتونين نتيجة تداخل بين Fluoxetine وأحد مثبطات MAO (انظر أدناه). هذه المتلازمة المهددة للحياة تشمل صلابة عضلية شديدة، ارتجاج عضلي، فرط حرارة، عدم استقرار قلبي وتأثيرات منبهة للجملة العصبية المركزية تضم الاختلاجات. الأدوية المشمولة بهذا التداخل تضم مثبطات MAO، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، meporidine، وربما الأدوية المحرمة قانونياً مثل MDMA (ecstasy). لقد استعملت الأدوية المضادة للاختلاج والمرخيات العضلية وحاصرات مستقبلات البروتونين 5HT (مثل سيبروهبتادين) في تدبير هذه المتلازمة.

5. سمية مثبطات MAO: تشمل سمية هذه الأدوية ارتفاع الضغط الشرياني كتأثير غير مباشر مقلد للودي، فرط الحرارة، وتنبيه عصبي مركزي مؤدياً إلى الإثارة والاختلاجات. نوب ارتفاع الضغط الشرياني قد تحدث عند المرضى الذين يتناولون مثبطات MAO ويتناولون طعاماً غني يحتوي تراكيز عالية من التيرامين المقلد الودي غير المباشر (جدول 30-3). في غياب المقلد الودي غير المباشر، فإن مثبطات MAO تخفض للضغط الدموي، والجرعات العالية من هذه الأدوية قد تسبب الصدمة، فرط الحرارة والاختلاجات. يجب عدم وصف مثبطات MAO معاً مع Fluoxetine أو المثبطات الأخرى لعود التقاط السيروتونين الاصطفائية لأن هذه المشاركة تسبب متلازمة السيروتونين المهددة للحياة.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. الأدوية الرئيسة يجب تعلمها بالتفصيل، ويجب معرفة الملامح المتغيرات الرئيسة بشكل جيد وتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	المتغايرات الرئيسية	عوامل أخرى هامة
الأدوية ثلاثية الحلقة	Amitriptyline, Imipramine	Desipramine. Nortriptyline	Clomipramine Doxepine. protiptyline
الأدوية مختلفة الحلقة (الجيل الثاني)	Amoxapine, bupropion maprotiline, trazodone		
الأدوية المختلفة الحلقة (الجيل الثالث)	Mirtazapine, nepazodone Venlafaxine		
مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية (SSRIs)	Fluoxetine	Fluvoxamine	Citalopram paroxetine Sertraline
مثبطات MAO	Phenelzine	Tranylcypromine	Isocarboxazid

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من الأسئلة المرقمة أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. حضرت امرأة عمرها 28 عاماً بأعراض اكتئاب كبير ليست لها علاقة بالحالة الطبية العامة، أو بالحرمان أو إساءة استعمال المواد. لم تتناول في الوقت الراهن أي معالجة دوائية سواء بوصفة أو دون وصفة طبية (OTC). المعالجة الدوائية التي يجب أن يبدأ بها هي مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية. حسب معلوماتك عن هذه المريضة، فأنك لن تخبرها بالتالي:
   (A) قد تساعد الجرعات المقسمة على إنقاص الغثيان والاضطرابات الهضمية
   (B) قد يحدث أحياناً المعص العضلي والنفضات
   (C) يجب أن تخبرك فيما لو كانت تستعمل أي معالجات أخرى
   (D) تناول الدواء مساءً سوف يضمن لها نوم ليلة جيد
   (E) قد يحتاج الدواء إلى أسبوعين أو أكثر ليصبح مؤثراً
2. فيما يتعلق بآليات تأثير الأدوية المضادة لاكتئاب، أي من العبارات التالية صحيحة؟
   (A) Bupropion: هو مثبط لكل من نواقل NE و5HT
   (B) قد تؤدي غالباً المعالجة المزمنة بمضادات الاكتئاب إلى التنظيم الأعلى للمستقبلات الأدرنرجية
   (C) إن ارتفاع المستقلبات الأمينية في السائل الدماغي الشوكي هو من ميزات غالبية المرضى المصابين بالاكتئاب قبل البدء بالمعالجة الدوائية
   (D) إن مثبطات MAO المستعملة كمضادة للاكتئاب اصطفائية التأثير تنقص من استقلاب النورايبي نفرين
   (E) إن التأثير الحاد لغالبية ثلاثيات الحلقة هو حصار عود الالتقاط العصبي لكل من النورايبي نفرين والسيروتونين في الجملة العصبية المركزية
3. أي من التأثيرات التالية غير محتملة الحدوث خلال المعالجة الدوائية بال amitriptyline؟
   (A) حصر المستقبلات الأدنرجية α
   (B) ارتفاع عتبة الاختلاج
   (C) توسع الحدقة
   (D) تركين
   (E) احتباس بولي
4. مريض ذكر عمره 54 عاماً يستعمل ال Fiuoxetine لمعالجة الاكتئاب ولكن قرر أن يوقف تناوله. عندما سأل قال أنه يؤثر على الوظيفة الجنسية وأنه لم يعد يحصل له كان شاباً. ولاحظت أنه يستعمل بعض منتجات التبغ. إذا قررت أن تعيد البدء بالمعالجة الدوائية لهذا المريض. فسوف يكون الخيار الأفضل هو:
   (A) Amoxapine
   (B) Bupropion
   (C) Imipramine
   (D) Sertraline
   (E) Venlafaxine
5. فيما يتعلق بالاستعمال السريري للأدوية المضادة للاكتئاب أي من العبارات التالية خاطئة؟
   (A) يجب أن ينصح المرضى بعدم الإيقاف المفاجئ للأدوية المضادة للاكتئاب
   (B) لاختيار الدواء المناسب لمعالجة الاكتئاب، فإن القصة المرضية للاستجابة الدوائية تعبير عامل مرشد هام

(C) في معالجة الاضطرابات الاكتئابية الكبرى، يعتبر sertraline عادة أكثر تأثيراً من Fluoxetine

(D) تعتبر مثبطات MAO أحياناً مؤثرة في الاكتئاب المترافق مع القلق، الرهاب وداء المراق

(E) يحدث غالباً داء المراق عند المرضى الذي يتناولون SSRIs

العبارات 6-7: حضر مريض إلى غرفة الإسعاف وهو خاضع للمعالجة الدوائية من أجل الاضطراب الاكتئاب الكبير. بعد تناول مقدار يعادل 30 مرة من الجرعة الدوائية من amitriptyline.

6. من الأعراض والعلامات المحتملة عند هذا المريض، أي من التالي من غير المحتمل أن يلاحظ؟
   (A) الحماض
   (B) السبات والصدمة
   (C) جلد حار جاف
   (D) هبوط ضغط شرياني
   (E) حدقة دبوسية

7. في حال فرط الجرعة الشديد للأدوية المضادة للاكتئاب ثلاثية الحلقة، لا قيمة لإجراء التالي:
   (A) وصف الليدوكائين (يسيطر على النظم القلبي)
   (B) إجراء التحال الدموي (ليسرع اطراح الدواء)
   (C) إعطاء البيكربونات وكلور البوتاسيوم (لتصحيح الاحمضاض ونقص بوتاسيوم الدم)
   (D) إعطاء الديازيبام وريدياً (للسيطرة على الاختلاجات)
   (E) المحافظة على النظم القلبي بالناظم الكهربائي

8. التداخل الدوائي مع مضادات الاكتئاب لا يشمل:
   (A) ضعف تساندي في القدرة على السياقة عند المرضى الذين يتناولون trazodone عندما يشربون الإيثانول
   (B) تهيج سلوكي وارتفاع ضغط شرياني لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات MAO مع meperidine
   (C) ارتفاع المستويات البلاسمية لليثيوم في حال إعطاء fluoxetine
   (D) تناقص تأثيرات المضادة لارتفاع الضغط الشرياني للميتل دوبا عند إعطاء ثلاثيات الحلقة
   (E) تطاول النصف العمر الحيوي لثلاثيات الحلقة عند مرضى يتناولون السيميتدين

9. مريضة عمرها 74 عاماً حرمت حديثاً من الأدوية، تم معالجتها بالبنزوديازيبينات لعدة أسابيع بعد وفاة زوجها، ولكنها لم تفضل التركين النهاري الذي حدث لها. ليس لديها مشكلة طبية رئيسة، ولكن يظهر أن لديها ضعف رؤيا نتيجة عمرها المتقدم. وبسبب أن أعراض الاكتئاب لديها لم تزول، قررت بدورك أن تجري تجربة علاجية بمضاد للاكتئاب. فأي من الأدوية التالية سوف تكون الأفضل لدى هذه المريضة؟
   (A) Amitrptyline
   (B) Mirtazapine
   (C) Paroxetine
   (D) Phenelzine
   (E) Trazodone

10. فيما يتعلق بالـ maprotiline. أي من العبارات التالية صحيحة؟
   (A) يحصر اصطفائياً عود التقاط السيروتونين
   (B) يسبب ارتفاع ضغط شرياني
   (C) يرفع من عتبة الاختلاجات
   (D) يحدث التركين بشكل شائع
   (E) له بنية ثلاثية الحلقة.

11. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً في فائدتها في اضطراب الوسواس القهري (OCD)؟
   (A) Amitriptyline
   (B) Bupropion
   (C) Clomipramine
   (D) Desipramine
   (E) Mirtazapine

12. مقارنة مع بقية مضادات الكآبة، يمتلك mirtazapine قدرة تأثير مميزة كمعاكس لـ:
   (A) مستقبلات ألفا α_2 الأدرنرجية
   (B) مستقبلات بيتا الأدرنرجية
   (C) مستقبلات D_2
   (D) نواقل NE
   (E) نواقل 5-HT

13. تشمل الاستعمالات السريرية المثبتة لهذا الدواء السلس البولي والألم المزمن:

(A) Bupropion
(B) Fluvoxamine
(C) Imipramine
(D) Phenelzine
(E) Selegiline

14. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن ترفع المستويات البلاسمية لـ alprazolam، theophylline وwarfarin؟

(A) Desipramine
(B) Fluvoxamine
(C) Imiframine
(D) Nefazodone
(E) Venlafaxine

توجيهات (العبارات 15-18): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة، اكتب أجوبة مختصرة (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في نهاية قسم الأجوبة.

رجل عمره 47 عاماً راجع العيادة الخارجية بشكاية بدئية من تعب مزمن، عدم راحة هضمية نوبية متواترة، وفقدان الوزن. وقد كانت الفحوص السريرية والمخبرية ضمن الحدود الطبيعية. أظهر التقييم النفسي بأن المريض قد أتى سابقاً للعيادة بناءً على طلب زوجته التي تعتقد بأنه مصاب بالاكتئاب. كان يستيقظ مبكراً في الصباح ولا يستطيع العودة للنوم ثانية. وقد أقر المريض بأنه خلال السنة السابقة فقد اهتمامه بعمله وأصبح قلقاً حول مساعدة عائلته. وكذلك كان لديه فقدان الاهتمام بالجنس.

وضع له تشخيص اكتئاب رئيسي، ووصف amitriptyline 50 ملغ يومياً تؤخذ عند النوم لمدة ثلاث ليال، و100 ملغ يومياً بعد ذلك تؤخذ أيضاً عند النوم. بعد أسبوعين أشارت المقابلة مع المريض بأنه أصبح ينام بشكل أفضل ولكن شهيته لا تزال قليلة ولم يتحسن مزاجه. ثم رفع جرعة amitriptyline إلى 200 ملغ/يوم.

بعد ثماني أسابيع من الزيارة الأولية، استرجع المريض وزنه الذي خسره سابقاً ولم يعد يشكو من الأرق، ولكن لم يعد يشعر بالتحسن. كانت التأثيرات الجانبية للدواء مزعجة له، وبدأ لديه قلق متزايد حول فقدان عمله ودعم عائلته. ازداد شعوره بعدم الكفاية، وبدء يسأل أي شخص ماذا كان يستعمل. لجأ طبيبه النفساني إلى إنقاص تدريجي للجرعة البدئية لـ amitriptyline وأعطي Paroxetine (5 ملغ يومياً) مع ازدياد 5 ملغ أسبوعياً ليصل إلى جرعة عظمى 20 ملغ/يوم.

أظهر تقييم المريض بعد 4 أسابيع من المعالجة بالـ Paroxetine تحسن كبير في مزاجه. استعاد اهتمامه بالعمل وفي النشاطات العائلية. وقد تحسن نشاطه الجنسي عموماً، أحياناً يصاب بعدم النعوظ. جفاف الفم، إمساك، وأحياناً نرفزة كانت شكاياته الرئيسية حول الدواء المستعمل.

15. ما هي المجموعات الدوائية المتوفرة لمعالجة الاكتئاب الرئيسي؟

16. ما هي الأسباب التي دعت لدعم المعالجة البدئية المختارة بالـ amitriptylinc عند هذا المريض؟

17. ما هي الأسباب التي يمكن أن تقدمها من أجل تبديل المعالجة الدوائية إلى الـ Paroxetine؟

18. ما هي التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية المزعجة خلال المعالجة بالـ SSRIs؟

الأجوبة:

1. تمتلك SSRIs تأثيرات منبهة للجملة العصبية المركزية. فقد تسبب إثارة وقلق «نرفزة» وأرق. المساء ليس الوقت الأفضل لتناول هذه الأدوية. القمة والغثيان وسوء الحركة ورهبة الجلوس، تفاعلات سوء المقوية قد تحدث، وبسبب احتمال التداخلات الدوائية يحتاج الطبيب أن يخبر بأي تبديل في طريق الدواء عندما يكون لديه مريض يتناول مضادات الكآبة. الجواب (D).

2. آلية تأثير Bupropion غير معروفة، ولكن الدواء لا يثبط النواقل الأمينية.

وإن مستويات مستقلبات النورابيي نفرين والسيروتونين في السائل الدماغي الشوكي لمرضى الاكتئاب قبل بدء العلاج الدوائي تكون غير مرتفعة عن الحد الطبيعي. تشير بعض الدراسات إلى تناقص مستويات هذه المستقلبات. ويظهر أن التنظيم الأدنى للمستقبلات الأدرنرجية من الملامح الشائعة لكل حالات المعالجة الدوائية المزمنة للاكتئاب، شاملة استعمال الأدوية التي لا تملك تأثيرات مباشرة على مستقبلات الكاتيكولامينات. إن مثبطات MAO المستعملة في الاكتئاب غير اصطفائية. الجواب (E).

3. تعدل ثلاثيات الحلقة من التأثيرات الودية المحيطية بطريقتين: من خلال حصر عود التقاط النورابيي نفرين في المشابك العصبية ومن خلال حصار المستقبلات ألفا الأدرنرجية. إن التركين والتأثيرات الجانبية الشبيهة بالأتروبين من التأثيرات الشائعة لثلاثية الحلقة، خاصة amitriptyline. على العكس من المنومات المركنة، فإن ثلاثيات الحلقة تخفض عتبة الاختلاجات. الجواب (B).

4. تسبب مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطفائية سوء وظيفة جنسية عند بعض المرضى مع تغير في الرغبة الجنسية، وعدم قدرة على النعوظ. قد تسبب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أيضاً نقص الرغبة الجنسية أو عدم القذف. Bupropion من مضادات الكآبة مختلفة الحلقة وأقل احتمالاً بتأثيرها على الوظيفة الجنسية. يستعمل هذا الدواء في سحب الاعتماد على النيكوتين. الجواب (B).

5. لا يوجد هناك إثبات بأن أي من SSRIs ذات فعالية أكبر عن باقي مضادات الكآبة. قد يستجيب بعض المرضى بفعالية أكبر تجاه أدوية نوعية. أظهرت العديد من الدراسات المضبوطة أن فعالية هذه المركبات متساوية. قد تكون مركبات SSRIs أكثر فعالية من مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة عند بعض المرضى. الجواب (C).

6. تشمل التأثيرات الكولنرجية الشائعة الناجمة عن زيادة جرعة الأدوية ثلاثية الحلقة جفاف الفم، نقص الأصوات المعوية، تسرع قلب، وتوسع حدقة. يحدث هبوط ضغط شرياني نتيجة لحصار مستقبلات ألفا الأدرنرجية. الجواب (F).

7. تعتبر فرط جرعة مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة حالة طبية إسعافية. إن السبب الشائع للموت هو (3Cs): السبات، الاختلاجات، ومشاكل قلبية. تطاول مركب QRS على تخطيط القلب الكهربائي يعتبر علامة تشخيصية هامة للانسمام القلبي. وإن اضطراب النظم القلبي الناجمة عن السمية القلبية صعب المعالجة. وهي تحتاج لاستعمال أدوية ذات تأثير قليل على الناقلية القلبية (مثل الليدوكائين). لا يوجد دليل على أن التحال الدموي (الصبيب الدموي) يزيد من نسبة إطراح مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، قد يكون ذلك ناجم عن حجم التوزع الكبير وارتباطها بالمكونات النسيجية. الجواب (B).

8. تحصر الأدوية ثلاثية الحلقة عود التقاط الغوانثدين في النهايات العصبية الودية. وهذا يعاكس تأثيراتها المفيدة على الضغط الدموي. بينما الآلية الدقيقة لا تزال غير محددة، فإن ثلاثية الحلقة قد تحصر أيضاً التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني للكلونيدين والمثيل دوبا. جميع التداخلات الدوائية الأخرى قد ذكرت سابقاً. الجواب (D).

9. قد يكون المريض المسن أكثر حساسية تجاه الأدوية المضادة للكآبة التي تسبب التركين، تأثيرات شبيهة بالأتروبين، أو هبوط ضغط انتصابي. Paroxetine (أو أي من SSRIs) هو الخيار المفضل عند هذا المريض لأنه أقل الأدوية المدونة إحداثاً لمثل هذه التأثيرات. الجواب (C).

10. يتشابه Maprotiiine كيميائياً مع desipramine ثلاثي الحلقة ما عدا أنه يمتلك بنية رباعية الحلقة. Maprotiiine غالباً يتعادل مع desipramine بتأثيراته المركنة والحاصرة لمستقبلات الموسكارينية ولكن يسبب اختلاجات بجرعاته العلاجية العالية المفضلة. يحصر كلا الدوائيين اصطفائياً عود التقاط النورابيي نفرين. الجواب (D).

11. Clomipramine، مركب ثلاثي الحلقة، اصطفائي مثبط لعود التقاط السيروتونين أكثر من باقي الأدوية في هذه المجموعة. تبدو هذه الفعالية هامة في معالجة اضطراب الوسواس القهري (OCD). المرضى المصابين بال OCD يستجيبون للمعالجة بال Sertraline والمثبطات الأخرى لعود التقاط السيروتونين الاصطفائي، وإن SSRIs أصبحت الآن الأدوية المفضلة لهذا الاضطراب حيث أنها الأكثر أماناً عند زيادة جرعتها من ثلاثية الحلقة. الجواب (C).

12. Mirtazapine، هو الأول في مجموعة الأدوية الجديدة من مضادات الكآبة. معاكس لألفا 2. يحصر الدواء مستقبلات الهيستامين H_1 (فهو مركن)، ومستقبلات $5HT_2$ و$5HT_3$. يمتلك تأثيرات قليلة مثبطة لفعالية النواقل الأمينية. الجواب (A).

13. يعتبر السلس البولي استطباب مؤكد لاستعمال ثلاثيات الحلقة وحالات الألم المزمن، الذي يمكن أن لا يستجيب على المسكنات التقليدية يستجيب بعض الأحيان على مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة. الجواب (C).

14. يثبط ال Fluvoxamine أنزيمات الاستقلاب الكبدية الدوائية. لذلك يجب إنقاص جرعات ال Theophyliine وalprazolam وwarfarin عندما تعطى مشاركة مع fluvoxamine. ينقص ال Nefazodone أيضاً من استقلاب البنزوديازيبينات. وvenlafaxine قد تثبط استقلاب الهالوبيريدول. الجواب (B).

15. يتوفر العديد من المجموعات الدوائية لمعالجة الاكتئاب الرئيس (الداخلي). وتشمل SSRIs والعوامل ثلاثية الحلقة (TCAS)، ومضادا الكآبة مختلفة الحلقة، ومثبطات MAO.

16. على الرغم من أن SSRIs هي أكثر الأدوية استعمالاً لمعالجة الاكتئاب الرئيسي، تبقى ثلاثيات الحلقة البديل القيِّم. عند بعض المرضى قد تكون ثلاثيات الحلقة الخيار الأولي، خاصة إذا كان في القصة المرضية ما يشير إلى إيجابية الاستجابة العلاجية لمثل هذه الأدوية. قد تفيد التأثيرات المركنة لثلاثية الحلقة عند مرضى الاكتئاب المصابين بالقلق ونقص الوزن، حيث أن SSRIs تميل لمفاقمة هذه الأعراض. إن المستحضرات التجارية لثلاثية الحلقة أقل تكلفة من باقي الأدوية المضادة للاكتئاب.

17. إن محدودية الفائدة العلاجية والسمية من الأسباب الرئيسة لتحويل المريض من مضاد اكتئاب إلى آخر. تفوق SSRIs أحياناً ثلاثية الحلقة في الفائدة السريرية، في هذه الحالة فإن Amitriptyline لم يثبت فعاليته المؤثرة بعد التجارب المجراة (8 أسبوع). في ذلك الوقت تشمل أعراض الاكتئاب عند هذا المريض شعور بالدونية واحتمال أفكار الانتحار، تعتبر الجرعات العالية من ثلاثية الحلقة خطيرة عند مرضى الاكتئاب، الذين يستعملون غالباً أدوية في متناول الأيدي في محاولة الانتحار. تناول ما يقارب 2 أسبوع من الوارد من amitriptyline قد يسبب هبوط ضغط شديد، اضطراب نظم قلبي، اختلاجات والموت (وصفة واحدة مميتة).

18. من التأثيرات غير المرغوبة الشائعة المترافقة لـ SSRIs الغثيان، الصداع، نرفزة، والأرق، إن SSRIs أقل احتمالاً من ثلاثية الحلقة في إحداثها لزيادة الوزن، هبوط ضغط شرياني وتأثيرات جانبية مضادة للكولين. قد يحدث سوء الوظيفة الجنسية وتشمل عدم النفوظ ونقص الرغبة الجنسية. قد تسبب SSRIs اختلاجات بزيادة جرعتها. إن المشاركة المتزامنة لكل من مثبطات MAO أو ثلاثية الحلقة مع SSRIs قد يسبب متلازمة السيروتونين. تثبط SSRIs الأنزيمات الكبدية للسيتوكروم P45 وقد تعزز بالتالي من تأثيرات الأدوية الأخرى: بما فيها مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والـ warfarin.

31 المسكنات الأفيونية ومعاكساتها

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد الببتيدات الأفيونية الداخلية.
- تدوين المستقبلات المفعلة بواسطة المسكنات الأفيونية والببتيدات الأفيونية الداخلية.
- إعطاء قائمة بالمقلدات الإفيونية الرئيسة، مصنفة حسب الفعالية المسكنة.
- تحديد معاكسات مستقبل الأفيونية والمعاكسات المقلدات المختلطة.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكولوجية للمسكنات الأفيونية المقلدة وتدوين استعمالاتها السريرية.
- تدوين التأثيرات غير المرغوبة الرئيسة للاستعمال الحاد والمزمن للمسكنات الأفيونية.
- تدوين اثنان من الأفيونات ذات تأثيرات مضادة للسعال واثنان منها مضادة للإسهال.

تعلم التعاريف التالية:

الجدول 31-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
الأفيون Opiate	دواء مشتق من قلويدات الأفيون Poppy
الأفيونية Opioid	مجموعة من الأدوية تشمل الإفيونات، والببتيدات الأفيونية، وجميع الأدوية التركيبية ونصف التركيبية التي تقلد تأثيرات الأفيونات
الببتيدات الأفيونية	ببتيدات داخلية المنشأ تؤثر على المستقبلات الأفيونية
مقلد أفيوني	دواء يفعل بعض أو كل المستقبلات الإفيونية ولا يحصر أي منها
مقلد جزئي	دواء يفعل مستقبل أفيوني ويصل لاستجابة ما قبل أعظمية
معاكس إفيوني	دواء يحصر بعض أو كل أنواع المستقبلات الأفيونية
مقلد معاكس مختلط	دواء يفعل بعض أنواع مستقبلات الأفيونية ويحصر بعضها الآخر

المفاهيم:

A. **التصنيف:** إن المورفين والمشتقات الطبيعية الأخرى من الأفيون Poppy هي من الأدوية الإفيونية **opiates**. الأدوية الأفيونية والأدوية التركيبية، والمركبات الداخلية التي تنتج تأثيرات شبيهة بالمورفين تؤلف ما تدعى **الإفيونات opiods**. تشمل الببتيدات الأفيونية الداخلية **pentapeptides** (met-enkaphalin و leuenkaphalin)، dynorphin (17 حمض أميني) وbeta-endorphing (31 حمض أميني). تتحرر الببتيدات الأفيونية اعتباراً من طلائع بروتينية موجودة في العديد من مناطق الجملة العصبية المركزية وتشمل الأماكن المسؤولة عن تعديل الألم. وتتواجد طلائع الببتيد هذه في لب الكظر والضفائر العصبية في الأنبوب الهضمي.

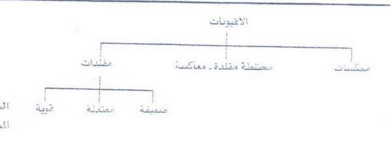
تشتق الإفيونات من العديد من المواد الكيميائية والتي تشمل bnzomorphans, morphinans, phenypiperidmes, phenylheptylamine, phenanthrenes. يظهر الشكل 31-1 تصنيف مفيد لهذه الأدوية.

1. **طيف استعمالها السريري:** يمكن تقسيم الأدوية الإفيونية بناءً على استعمالاتها العلاجية (مثل المسكنات، المضادة للسعال، المضادة للإسهال).
2. **قوة تأثيرها:** بناءً على قدرتها على إزالة الألم، يمكن تصنيف المسكنات الأفيونية إلى مقلدات قوية، معتدلة وضعيفة، إن المقلد الجزئي من الإفيونات تمتلك تأثير مسكن أقل من المورفين، والمورفين هو الدواء الرئيسي من المسكنات القوية.
3. **نسبة تأثيرات المقلد إلى المعاكس:** يمكن تصنيف الأدوية الإفيونية إما مقلدة (مفعلات للمستقبل) أو معاكسة (حاصرات المستقبل) أو مختلطة مقلدة معاكسة.

B. **الحرائك الفارماكولوجية:** تمتص غالبية الأدوية في هذه المجموعة بشكل جيد، فقد يتعرض المورفين والهيدرومورفون والأكسي مورفون للاستقلاب الكبدي الشديد عند إعطاءهم عن طريق الفم. تعبر الأدوية الإفيونية الحاجز المشيمي وتؤثر على الجنين مثبطة الجهاز التنفسي (بالتعرض المستمر) ومحدثة اعتماداً فيزيائياً لدى الوليد. تخضع غالبية الأدوية الإفيونية إلى الاستقلاب بالأنزيمات الكبدية، عادة بالارتباط بالغلوكورونيد قبل إطراحها عن طريق الكلية. اعتماداً على نوع الدواء ومدة تأثيراتها المسكنة التي تتراوح من 1-2 ساعة (مثل fentanyl) إلى 6-8 ساعات (مثل buprenorphine)، قد يزداد ذلك عند مرضى الكبد. يستثنى من ذلك Rimifentanil من مجموعة ال Fentanyl حيث يستقلب في بواسطة الاسترات البلاسمية والنسيجية وهو ذو نصف عمر حيوي قصير جداً.

C. **آلية التأثير:**

1. **المستقبلات:** لقد تم تفسير التأثيرات الأفيونية المسكنة على ضوء تداخلها مع المستقبلات الأفيونية النوعية في



الشكل 31-1: تصنيف الأدوية المؤثرة على المستقبلات الأفيونية.

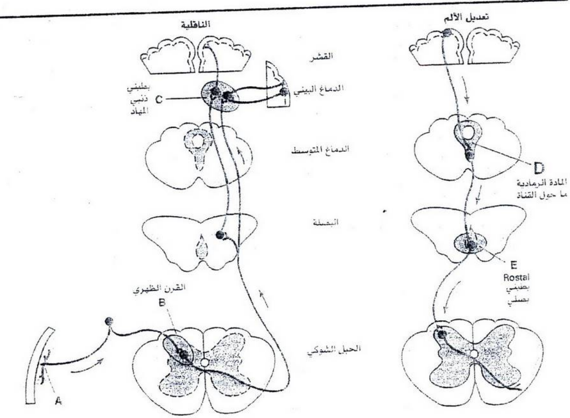
الجملة العصبية المركزية والأنسجة المحيطية. تتوضع بعض المستقبلات الأفيونية على السبل الألمية الرئيسية الواردة والنخاع الشوكي للأعصاب الناقلة (السبل الصاعدة) وفي أعصاب الدماغ المتوسط والبصلة (السبل النازلة) حيث تعمل على تعديل الألم (الشكل 31-2). هناك مستقبلات إفيونية أخرى قد يكون دورها هو تعديل الارتكاس الألمي. تتوضع في الأعصاب المتواجدة في النوى القاعدية، ما تحت المهاد، والبنى اللمبية وقشرة الدماغ. لقد تم استنساخ ومعرفة الخصائص الفارماكولوجية لثلاثة أنواع من المستقبلات الأفيونية.

a. **مستقبلات ميو (μ) ودلتا (δ):** إن تفعيل مستقبلات μ وδ يؤدي إلى التسكين على مستوى النخاع وما فوق النخاع الشوكي، تثبيط تنفسي واعتماد فيزيائي ناجم عن الاستعمال المزمن لبعض هذه المسكنات الإفيونية.

b. **مستقبلات غابا (κ):** يساهم تفعيل هذه المستقبلات في التسكين الشوكي وتلعب دوراً في التأثيرات التركينية للأدوية الأفيونية.

2. **الببتيدات الإفيونية:** يعتقد أن المستقبلات الإفيونية تتفعل بواسطة ببتيدات داخلية المنشأ في الحالات الفيزيولوجية. ترتبط هذه الببتيدات (مثل الانكيفالين، دينورفين، بيتا اندروفين) مع مستقبلات إفيونية ويمكن أن تزاح من أماكن ارتباطها بواسطة المعاكسات الإفيونية. لم يتوضح بعد فيما لو أن هذه الببتيدات تلعب دوراً وظيفياً كنواقل عصبية تولدية، ولكن يبدو أنها تعدل ناقلية العديد من المواقع الدماغية والشوكية والسبل الرئيسة الواردة.

3. **الآليات الشاردية:** تثبط المسكنات الأفيونية الفعالية المشبكية بشكل جزئي من خلال تفعيل المستقبلات الأفيونية وكذلك جزئياً من خلال تحريرها للببتيدات الإفيونية الداخلية، التي هي بحد ذاتها مثبطة للأعصاب. ترتبط المستقبلات الأفيونية الثلاثة إلى مؤثراتها بواسطة البروتين - G وتفعل الفوسفوليباز C أو تثبيط الأدنيل سيكلاز. في مستوى ما بعد الوصل المشبكي، تفعيل هذه المستقبلات يؤدي إلى فتح أقنية البوتاسيوم الشاردية مسبباً فرط استقطاب غشائي



الشكل 31-2: الأماكن المحتملة لتأثير المسكنات الأفيونية (لون قاتم). على اليسار أماكن التأثير على سبيل النقل الألمي من المحيط إلى المراكز العليا. A: التأثير المباشر المحتمل للأفيونات على الأنسجة المحيطة المؤلمة. B: حدوث التثبيط في الحبل الشوكي. C: مكان التأثير في المهاد. على الأيمن: التأثير على الأعصاب المعدلة للألم في الدماغ المتوسط (D): وفي البصلة (E): هذه التأثيرات تؤثر بشكل ثانوي على السبل الناقلة للألم.

(تاثيرات مثبطة ما بعد المشبك: IPSPs). في مستوى ما قبل المشبك، إن تفعيل المستقبلات الأفيونية يؤدي إلى إغلاق أقنية الكالسيوم الشاردية المعتمدة على الفولتاج فيثبط تحرر الناقل العصبي (الشكل 31-3). تنجم عن التاثيرات ما قبل المشبك تثبيط تحرر العديد من النواقل العصبية بما فيها الاستيل كولين ACh، والنورابين نفرين (NE) و5HT والغلوتامات والمادة P.

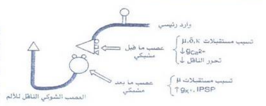
D. التأثيرات الحادة:

1. **التسكين:** تعتبر الإفيونات من الأدوية الأقوى المتوافرة في تسكين الألم. المقلدات القوية (مركبات ذات فعالية تسكين كبيرة) تشمل morphine methadone, meperidhe وfentanyl. بينما المقلدات المعتدلة (مثل codeine, Hydro codone وoxycodone Propoxyphene) هي أدوية مقلدة ضعيفة جداً.
2. **التركين والشمق:** قد تحدث هذه التاثيرات المركزية بجرعات أقل من تلك المطلوبة للتسكين الأعظمي. قد يعاني بعض المرضى من القلق. قد تسبب الجرعات العالية من هذه الأدوية تغيم عقلي مما يؤدي لحالة الخبل التي تسمى التخدير الخَدَر (narcosis).
3. **تثبيط تنفسي:** تؤدي تاثيرات الأفيونات على البصلة إلى تثبيط مركز التنفس، مع نقص الاستجابة إلى التحدي بثاني أكسيد الكربون. إن ازدياد الضغط القسمي لثاني أكسيد الكربون (PCO_2) قد يسبب توسع وعائي دماغي، ينجم عنه ازدياد الوارد الدموي وازدياد الضغط داخل القحف.
4. **تاثير مضادة للسعال:** إن تثبيط مركز السعال بآلية غير معروفة هو الأساس في الاستعمال للأفيونات كمضادة للسعال.
5. **الغثيان والإقياء:** إن الغثيان والإقياء ينجمان عن تفعيل منطقة المستقبلات الكيميائية (CTZ) ويزدادان بالتنقل والحركة.
6. **تاثيرات هضمية:** يحدث الإمساك نتيجة نقص الحركات الحوية، التي تكون ناجمة عن التاثير على المستقبلات الإفيونية في الجهاز العصبي المعوي. هذا التأثير النوبي يشكل الأساس في الاستعمال السريري لهذه الأدوية كمواد مضادة للإسهال.
7. **العضلات الملساء:** تسبب الإفيونات تقلص العضلات الملساء للسبيل الصفراوي (الذي قد يسبب تشنج صفراوي)، ازدياد مقوية الحالب والمصرة المثانية تناقص في مقوية الرحم مما قد يساهم في إطالة مدة المخاض.
8. **تقبض الحدقة:** يعتبر تقبض الحدقة من التأثيرات المميزة لجميع الأفيونات ما عدا الـ meperidine التي تملك تاثير حاصر موسكاريني.

> **مهارة حفظية: الببتيدات الأفيونية والمادة P**
> **(الفصل 6 و17)**
> تتلاءم هذه الببتيدات مع فهم التاثيرات المسكنة للأدوية الإفيونية على وظيفة الجملة العصبية المركزية. ما هي أدوار هذه الببتيدات في الأنسجة المحيطية؟ *أجوبة هذه المهارة موجودة في نهاية هذا الفصل.*

E. التأثيرات المزمنة:

1. **التحمل:** يتطور تحمل ملحوظ لتلك التأثيرات الفارماكولوجية الحادة باستثناء تقبض الحدقة والإمساك. وهناك تحمل متصالب بين مختلف المقلدات الإفيونية.
2. **الاعتماد:** يعتبر الاعتماد النفسي والفيزيائي جزء من أسس إساءة استعمال



الشكل 31-3: الأماكن النخاعية الشوكية لتاثير الافيونات. مقلدات MU، kappa وdelta تنقص من تحرر الناقل من النهايات ما قبل المشبكية من الأعصاب الواردة الرئيسة المستقبلة للألم. مقلدات Mu أيضاً تحدث فرط استقطاب كاستجابة ثانوية للأعصاب الناقلة للألم من خلال ازدياد ناقلية البوتاسيوم، من خلال تحريض التاثير الفعّال المثبط ما بعد المشبك.

العديد من الأدوية في هذه المجموعة، خاصة المقلدات المقوية. يظهر الاعتماد الفيزيائي بشكل مفاجئ عند التوقف عن استعمال المادة. متلازمة الحرمان: والتي تشمل سيلان الأنف، دماع، عرواءات، goosefiesh (جلد الوزة)، آلام عضلية، إسهال، التنفس الفموي قلق، عدوانية. حالة السحب العاجل هي حالة أكثر شدة تنجم عن استعمال المعاكسات الإفيونية للأشخاص المعتمدين فيزيائياً.

F. **الاستعمالات السريرية:**

1. **التسكين:** إن المعالجة النسبية للألم الثابت المتوسط والشديد هو الاستطباب الرئيسي. (انظر إلى قائمة الأدوية حيث الأمثلة متوفرة لكل تصنيف)، في الحالات الحادة، تعطى المقلدات القوية عادة عن طريق الخلال. يمكن إطالة مدة المسكنات والإقلال من تأثيراتها غير المرغوبة بحقن فوق الجافية لبعض الأدوية المقلدة القوية مثل المورفين. وقد استعمل fentanyl عن طريق الجلد للتسكين. في الألم المتوسط والمزمن تعطى المقلدات المتوسطة عن طريق الفم.
2. **تثبيط السعال:** تشمل الأدوية المضادة للسعال الكودئين ودكستروبروبكسيفين وهي تعطى عن طريق الفم.
3. **معالجة الإسهال:** تشمل الإفيونات الاصطفائية المضادة للإسهال الـ diphenoxylate والـ loperamide وتعطى عن طريق الفم.
4. **تدبير وذمة الرئة الحادة:** يفيد المورفين في وذمة الرئة الحادة بسبب تأثيراته الحركية الدموية. تساهم تأثيراته المهدئة أيضاً في تخفيف الأعراض الرئوية، وهو يعطى عن طريق الخلال.
5. **التخدير:** تستخدم الإفيونات كأدوية ما قبل العمل الجراحية كمشاركة علاجية في التخدير المتوازن خلال التخدير. إن إعطاء جرعات كبيرة من الإفيونات (المورفين والفنتيل) يعتبر عنصر أساسي في التخدير من أجل الجراحة القلبية.
6. **الاعتماد على الإفيونات:** Methadone، هو أحد الأفيونات الأطول تأثيراً. يستعمل في تدبير سحب الأفيونات وبرامج الصيانة عند المدمنين. في حالات السحب يسمح الميثادون بإنقاص تدريجي بطيء لتأثير الإفيونات وبالتالي يقلل من شدة أعراض الحرمان، Buprenorphine (انظر أدناه) يمتلك مدة تأثير طويلة ويستعمل أحياناً في حالات السحب. في برامج الصيانة، إن التأثير المديد للمتيادون يحصر الشمق المحرض بالجرعات المؤثرة من الأفيونات القصيرة (مثل الهيروئين والمورفين).

G. **السمية:** إن غالبية التأثيرات الجانبية للمسكنات الأفيونية (مثل الإمساك) يمكن التنبأ بها كامتداد لتأثيراتها الفارماكولوجية. إضافة لأن الانسمامات الناجمة عن فرط الجرعة والتداخلات الدوائية ذات أهمية كبيرة.

1. **الجرعات الزائدة:** إن السبات والتثبيط التنفسي وهبوط الضغط الشرياني من الملامح الشائعة وقد تكون مميتة إذا لم تعالج. يثبت تشخيص حالة الجرعات الزائدة بالإعطاء الوريدي لـ naloxone وهو معاكس دوائي يسبب زوال الأعراض. تشمل معالجة الجرعة الزائدة استعمال المعاكسات مثل naloxone وإجراءات علاجية أخرى وخاصة دعم التهوية.
2. **التداخل الدوائي:** إن مشاركة المسكنات الأفيونية مع الايثانول يعتبر من أهم التداخلات الدوائية حيث تسبب تثبيط تآزري للجملة العصبية المركزية، وكذلك مع المنومات المركنة، المخدرات، الأدوية المضادة للنعاس، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ومضادات الهيستامين. إن استعمال بعض الأفيونات (مثل meperidine) مع مثبطات MAO يزيد من سبات فرط الحرارة. أيضاً لقد تبين أن meperidine يسبب متلازمة السيروتونين عندما يستعمل مشاركة مع مثبطات عود النقاط السيروتونين الاصطفائية.

H. **الأدوية المعاكسة المقلدة والمقلدة الجزئية:**

1. **الفعالية المسكنة:** إن الفعالية المسكنة لبعض المعاكسات. المقلدات المختلطة (مثل nalbuphine,butorphanol) قد تكون قريبة للأدوية المقلدة القوية، بعض عناصر هذه المجموعة (مثل Pentazocine) يمتلك فعالية متوسطة. Buprenorphine هو مقلد جزئي على مستقبلات ميو (μ) ويعتبر من المسكنات القوية.
2. **المستقبلات:** إن butorphanol وnalbuphine وPentazocine هي مقلدة لمستقبل الكابا (kappa) مع فعالية معاكسة لمقلدات (μ) ميو. هذه تؤدي إلى نتائج غير متوقعة إذا استعملت هذه الأدوية المقلدة. المعاكسة الممزوجة معاً مع مقلد نقي. يمتلك Buprenorphine مدة تأثير، طويلة حيث يرتبط بقوة بمستقبلات ميو (μ)، هذه الخاصة تجعله مقاوماً للمعاكسة بالنالوكسور
3. **التأثيرات:** تسبب عادة الأدوية المختلطة مقلدة. معاكسة التركين في جرعاتها المسكنة. وقد يحدث التعرق، الدوخة، وغثيان والقلق والإهلاسات والأحلام المرعبة كتأثيرات غير مرغوبة. قد يكون التثبط التنفسي أقل شدة من تلك المقلدات النقية، ولكن لا يمكن التنبأ أنه يمكن معاكستها بالنالوكسون.

يتطور التحمل بالاستعمال المزمن ولكن أقل من التحمل الذي يتطور نتيجة استعمال المقلدات الصرفة. هناك تحمل متصالب قليل، يحدث اعتماد فيزيائي، ولكن إساءة استعمال الأدوية المقلدة. المعاكسة هي أقل من تلك المقلدة الكاملة (مثل eg. fentanyl, morphine, meperidine).

I. **المعاكسات الأفيونية:** إن الـ Naloxono والـ Naltrexone هي معاكسات للمستقبلات الإفيونية الصرفة النقية، وتمتلك بعض التأثيرات الأخرى بجرعاتها المستخدمة لمعاكسة التأثيرات المقلدة. إن الاستعمال السريري الرئيس للمعاكسات الأفيونية هو تدبير الجرعة الحادة الزائدة من الأفيون. يعطى Naloxone وريدياً. وبسبب كون مدة تأثيره قصيرة (1-2) ساعة، فإن الجرعات المتعددة منه مطلوبة في حال الجرعات الزائدة من الإفيونات. ينقص Naltrexone الرغبة الملحة للإيثانول وقد تمت الموافقة على استخدامه مشاركة في برامج الاعتماد على الكحول مدة تأثيره 24-48 ساعة بعد إعطاءه عن طريق الفم.

قائمة الأدوية

إن الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، الأدوية الرئيسة يجب معرفتها بالتفصيل، وكذلك معرفة ملامح المتغيرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الهامة الأخرى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الأدوية الرئيسة	المتغايرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
مقلدات قوية	Morphin	Heroin, meperidine, methadone	Fentanyl, levorphanol
مقلدات متوسطة	Codeine		Oxycodone,hydrocodone
مقلدات ضعيفة	Propoxyphene		
مقلدات جزئية	Buprenorphine		
معاكسات مقلدات مختلطة	Pentazocine	Nalbuphine	Butorphanol
المعاكسات	Naloxone	Naltrexone	
مضادة للسعال	Dextromethorphan		Codeine
مضادة للإسهال	Diphenoxylate		Loperamide

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير المرقمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة، اختر جواباً واحداً فقط بحيث يكون الأفضل في كل حالة

العبارات 1-2: بعد العمل الجراحي لسرطان بروستات عند رجل عمره 63 خضع للمعالجة الشعاعية في العيادة الخارجية بسبب وجود انتقالات ورمية للعظام. لديه ألم في الورك الأيمن ويزداد شدة عند الجلوس وألم ظهري عند الحركة. تم تدبير الألم لديه بمشاركة ثابتة من oxycodone مع الأسيتامينوفين عن طريق الفم، ولكن على الرغم من ازدياد الجرعة الألم أصبح أسوأ.

1. إذا قررت متابعة العلاج الفموي لهذا الألم المتزايد، فإن الدواء المفضل لهذا المريض سوف يكون:
   (A) Butorphanol
   (B) Codeine + aspirin
   (C) Levorphanol
   (D) Pentazocine
   (E) Propoxyphene
2. إذا تم وصف الدواء الملائم، فإن المريض سوف يخف الألم لديه بسرعة (على الأقل بدئياً) وربما يشعر ببعض الشمق. وقد يعاني من الغثيان والتركين. وبسبب التحمل يتوجب على هذا المريض أن يزيد جرعة المسكن نتيجة تطور حالته. سوف لن يظهر التحمل لـ:
   (A) الإمساك
   (B) الشمق

(C) غثيان وإقياء
(D) التركين
(E) احتباس بولي

3. أي من التأثيرات التالية للمسكنات الإفيونية تنجم عن تفعيل مستقبلات الكابا kappa؟
(A) توسع أوعية الدماغ
(B) نقص مقوية الرحم
(C) الشمق
(D) التركين
(E) اعتماد نفسي.

4. في طريقك إلى الامتحان وفجأة حصل لديك هجمة إسهال. إذا توقفت بالقرب من مخزن للأدوية (صيدلية) من أجل شراء مضاد إسهال إفيوني دون وصفة طبية (OTC)، فإنك سوف تسأل عن:
(A) codein
(B) Dextromethrophan
(C) Diphenoxylate
(D) Loperamide
(E) Nalbuphine

5. استعملت لصقات جلدية من Fentanyin بعد العمل الجراحي لتؤدي إلى تسكين عبر الجلد. فإن التأثيرات الجانبية الخطرة لهذا النوع من الإعطاء تشمل:
(A) تفاعلات جلدية
(B) إسهال
(C) ارتفاع ضغط شرياني
(D) ارتخاء العضلات الملساء
(E) تثبيط تنفسي

6. تأذى مريض في حادث عارض وأعطيَّ حقن عضلي من الmeperidine 80 ملغ. ظهرت لديه لاحقاً تفاعلات شديدة تميزت بتسريع القلب وارتفاع ضغط شرياني وفرط حرارة واختلاجات. سؤل شريكه (الزوجة) (غير المتأذي) تبين أن المريض يتناول أدوية لحالة نفسية. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون مسؤولة عن هذه التأثيرات غير المرغوبة لل meperidine؟
(A) Alprazolam
(B) Amitriptyline
(C) Lithium
(D) Mirtazapine
(E) Phenelzine

7. مريض (يزن 70 كغ) لديه ألم متوسط الشدة أعطي جرعة كبيرة من Pentazocine (60 ملغ) حقناً عضلياً في الساعة 10 صباحاً. عند الساعة 10:5 صباحاً الألم أصبح أكثر شدة وأسوأ. عند الساعة 10:30 صباحاً أعطي المورفين حقناً عضلياً. لسوء الحظ إضافة المورفين أدت فقط إلى تسكين خفيف جداً لمدة 90 دقيقة أخرى. إن التفسير الأكثر احتمالاً لهذا النوع من التداخل الدوائي هو أن ال pentazacine:
(A) مقلد لمستقبلات kappa
(B) مثبط للتفعيل الحيوي للمورفين
(C) محرض للسيتوكروم P450 الكبدي
(D) معاكس أو مقلد جزئي على مستقبلات ميو (µ) ودلتا (δ)
(E) يتداخل مع الامتصاص الجهازي للمورفين

8. تعتبر المسكنات الإفيونية مضادة للاستطباب أو يجب استعمالها بحذر بالعديد من الحالات السريرية. في المورفين: هذه الحالات لا تشمل:
(A) قصور كظري
(B) جراحة طرق صفراوية
(C) قصور درقي
(D) مرحلة المخاض الأخيرة
(E) وذمة الرئة

العبارات 9-10: أتى شخص مدمن على الهيروئين إلى قسم الإسعاف في حالة قلق وتهيج، يشتكي من عرواءات، آلام عضلية وإسهال، كان لديه إقياء، تشمل أعراضه فرط التهوية وفرط الحرارة. ادعى أنه أخذ حقنة وريدية من "fix" منذ 12 ساعة سابقة. لاحظ الطبيب الفاحص أن الحدقة أكبر من حجمها الطبيعي.

9. ما هو السبب الأكثر احتمالاً لهذه الأعراض والعلامات؟
(A) تعاطي المريض جرعة زائدة من الأفيون
(B) هي علامات مبكرة للانسمام MPTP، الهيروئين الملوث بالشارع
(C) هي أعراض وعلامات متلازمة الحرمان
(D) إضافة للإفيون المريض قد تناول الباربيتيورات
(E) المريض مصاب التهاب كبد B

10. أي من التالي سوف تكون أكثر فائدة في تخفيف الأعراض التي يشتكي منها المريض؟
(A) Acetaminophen
(B) Buprenorphine
(C) Codeine
(D) Diazepam
(E) Naltrexone.

11. أي من العبارات التالية حول nalbupine صحيحة؟
(A) يفعل مستقبلات ميو (μ)
(B) لا يسبب تثبيط تنفسي.
(C) غير مركن.
(D) تأثيرها المزيل للألم ليس أقوى من الكودئين.
(E) استجابتها لـ naloxone في حال زيادة جرعتها غير مؤكدة.

12. هذا الدواء الذي لا يفعل المستقبلات الأفيونية، اعتبر دواء الصيانة في برامج المعالجة لدى المدمنين على الأفيونات، جرعة وحيدة منه سوف تحصر تأثيرات الهيروئين المعطى حقناً لمدة 48 ساعة.
(A) Amphetamine
(B) Buprenorphine
(C) Naloxone
(D) Naltrexone
(E) Propoxyphene

13. أي من العبارات التالية حول dextromthorphan صحيحة؟
(A) يفعل مستقبلات kappa
(B) فعاليته المسكنة تعادل الـ Pentazocine
(C) مضاد إقياء شديد الفعالية
(D) أقل إحداثاً للإمساك من الـ codeine
(E) يتطلب وصفة طبية

14. هذا الدواء هو مقلد تام للمستقبلات الإفيونية، يمتلك جاهزية حيوية كبيرة، تعادل فعاليته المسكنة فعالية المورفين، ومدة تأثيره طويلة. علامات سحبه المفاجئ أخف من تلك المشاهدة بالمورفين
(A) Fentanyl
(B) Hydromorphone
(C) Methadone
(D) Nalbuphine
(E) oxycodone

15. أي من العبارات التالية حول propoxyphene صحيحة؟
(A) تسكينه يعادل الـ oxycodone
(B) يعاكس مستقبلات ميو (μ)
(C) يسبب إسهال معتمد على الجرعة
(D) مثبط سعال شديد التأثير
(E) الجرعة الزائدة تسبب اختلاجات



الأجوبة

1. في غالبية الحالات، الألم المرافق للانتقالات السرطانية من الضروري استعمال مسكنات إفيونية تعادل في قوتها المورفين. لذا يستطب إعطاء levorphanol. إن الـ Pentazocine أو مشاركة الكودئين مع الساليسيلات من غير المحتمل أن تكون مؤثرة كما في المشاركة الدوائية الأصلية. إن البروبكسفين أقل فعالية من الكودئين لوحده الـ Butorphanol هو دواء قوي ولكنه متوفر فقط للإعطاء الخلالي حقناً. الجواب (C).

2. يؤدي الاستعمال المزمن للمسكنات الأفيونية القوية إلى ظهور حالة التحمل للتسكين والشمق والتركين، وكذلك للإقياء وتؤثر على بعض العضلات الملساء بما فيها مصرة الحالب العضلية. ولكن لا يظهر التحمل للإمساك أو

تقبض الحدقة على المسكنات الإفيونية. الجواب (A).

3. لا يبدو أن تفعيل مستقبلات الكابا kappa مسؤولة عن حدوث الاعتماد، الشمق، أو تأثيرات على العضلات الملساء. ازدياد جريان الدم الدماغي و(محتمل) ازدياد الضغط داخل القحف ينجم عن التأثيرات المثبطة للتنفس للمسكنات الإفيونية. والتأثيرات الأخيرة ناجمة عن ازدياد الضغط القسمي الشرياني لثاني أكسيد الكربون (PCO_2). الذي ينجم عن تثبيط مستقبلات ميو (μ) في مركز التنفس في البصلة. ولكن تفعيل مستقبلات الكابا يساهم في التسكين في مستوى النخاع الشوكي وقد يكون مسؤولاً عن التأثيرات المركنة للإفيونات. الجواب (D).

4. قد يزيد الـ codeine وربما الـ nalbuphine من الحركات الحوية الهضمية، مع تأثيرات جانبية هامة Dextromethorphan هو مثبط للسعال. الدوائين الأخيرين المدونين مما من الأفيونات ذات التأثيرات المضادة للإسهال لا يتوفر الـ Diphenoxylate دون وصفة طبية (OTC). بينما يتوفر loperamide دون وصفة طبية. الجواب (D).

5. إن اللاصقات الجلدية للـ Fentanyl تحرر الدواء على مدى 72 ساعة. سوف تحقق المستويات البلاسمية للتسكين ما بعد العمل الجراحي ولكن بنفس الوقت تزيد من الضغط القسمي لثاني أكسيد الكربون الشرياني نتيجة تثبيط مركز التنفس في جذع الدماغ. وقد ساهم هذا التأثير المثبط الشديد للتنفس مع الوفيات أحياناً. الجواب (E).

6. إن إعطاء الـ meperidine المتواقت مع مثبطات MAO يؤدي إلى تفاعلات حموية حادة مهددة للحياة قد تسبب عنها اختلاجات وسبات. وقد تحدث مثل هذه التفاعلات عندما يتم إعطاء Phenelzine لمدة 14 يوماً عند مريض يتعالج بالـ meperidine؛ لاحظ أن الإعطاء المتواقت لكل من SSRIs والـ meperidine قد يسبب متلازمة السيروتونين وهو تداخل دوائي آخر مهدد للحياة (انظر الفصل 30). الجواب (E).

7. الـ Pentazocine هو مقلد خفيف على مستوى مستقبلات ميو ودلتا. يستطيع بإشغاله لهذه المستقبلات أن يمنع ارتباط المقلدات الصرفة مثل المورفين. وبالنتيجة يستطيع أن يعاكس التأثير المسكن للمورفين أو يؤخر بدء تأثيره. الجواب (D).

8. إعطاء المورفين وريدياً ينقص من الزلة التنفسية الناجمة عن وذمة الرئة المترافقة مع قصور بطين أيسر، قد تكون الآلية ناجمة عن نقص الإدراك الحسي لضيق التنفس، وزوال القلق، وإنقاص الحمل القبلي للقلب (نقصان المقوية الوريدية) والحمل البعدي (نقصان المقاومة المحيطية)، تفاقم الإفيونات من مرض أديسون ومن قصور الدرق وهي مضادة للاستطباب في أذيات الرأس كونها تزيد الضغط داخل القحف، وقد تسبب تشنج العضلات الصفراوية. إن إعطاءها خلال المخاض، قد تسبب تثبيط تنفسي عند الوليد. الجواب (E).

9. إن هذه الأعراض والعلامات ناجمة السحب عند المريض المصاب بالاعتماد الفيزيائي على المقلدات الإفيونية. تبدأ مثل هذه الأعراض والعلامات خلال 6–10 ساعات بعد آخر جرعة، وتعتمد شدتها على درجة الاعتماد الفيزيائي التي تطور لدى المريض. ويحدث قمة التأثير خلال 36–48 ساعة. توسع الحدقة هو من الملامح المميزة لمتلازمة الحرمان مع أعراض أخرى تشمل سيلان أنفي، دُماع، انتصاب الأشعار، نفضات عضلية، تنفس من الفم المفتوح؛ (yawning). الجواب (C).

10. إن الوقاية من أعراض وعلامات متلازمة السحب لدى الاستعمال المزمن للإفيونات القوية مثل الهيروئين يتطلب عادة استبداله بمسكن إفيوني قوي آخر مثل الـ methadone. ولكن أيضاً يعتبر المقلد الجزئي buprenarphine مؤثر ومُجدي ويمتلك تأثير مديد أطول من الميثادون. سوف لن يؤثر كلاً من الأسيتامينوفين والكودئين. إن التأثيرات المفيدة للديازيبام محدودة بإزالته للألم والتهيج. الجواب (B).

11. إن الأدوية المختلطة المقلدة - المعاكسة تمتلك فعالية مسكنة تعادل غالباً المقلدات القوية. وهذا صحيح بالنسبة لـ nalbuphine على الرغم من أنه معاكس على مستقبلات ميو. إن استعمال الأدوية المقلدة المعاكسة قد يؤدي إلى نتائج متوقعة إذا تم إشراكها مع المقلدات التامة، حيث قد تحرض الأدوية المقلدة المعاكسة على حدوث متلازمة الحرمان بإحداثها حصار للمستقبلات الإفيونية. إن المعاكسات الإفيونية أقل احتمالاً في إحداثها للتثبيط التنفسي، ولكن في حال حدوث التثبيط، فلا يمكن التنبأ بمعاكسته بالمعاكسات الأفيونية. الجواب (E).

12. يمتلك naltrexone المعاكس الإفيوني نصف عمر حيوي أطول من الـ naloxone، وقد تدوم تأثيراته حتى 2 يوم. قد تتطلب المطاوعة لدى المريض إعطاءه naltrexone كعلاج مفيد ضمن البرامج العلاجية للاعتماد الإفيوني. يمكن تطبيق ذلك أيضاً بإعطاء natrexone في الكحولية. الجواب (D).

13. Dextromethorphan، دواء يفيد كمضاد للسعال، وهو مماكب معين من مشتقات الـ levorphanol. يتوفر الدواء للإعطاء دون وصفة طبية ويتواجد كمركب فعال في العديد من مثبطات السعال دون وصفة طبية. لا يمتلك Dextromethorphan فعالية مسكنة وقدرته ضئيلة على إحداث الاعتماد. وبمقارنته مع الكودئين. هو أيضاً مضاد سعال فعال. فإن dextromethorphan أقل إحداثاً للإمساك. الجواب (D).

14. إن الـ nalbuphine وoxycodone ليست مقلدات كاملة للمستقبلات الأفيونية. بينما يعتبر Fentanyl وhydromorphene، وmethadon مقلدات كاملة ذات فعالية مسكنة مشابهة للمورفين. يمتلك الـ Fentanyl الذي يعطى وريدياً مدة تأثير 60–90 دقيقة. بينما يمتلك hydromorphone جاهزية حيوية قليلة. إن methadone يمتلك جاهزية أقوى من بين الأدوية التي تعطى عن طريق الفم، وتأثيراته مديدة. إن التحمل والاعتماد الفيزيائي يظهر وينتشر ببطء بالـ methadone أكثر من الـ morphine. هذه الخصائص التي يتمتع بها الـ methadone تتوسط نزع السمية وبرامج الصيانة. الجواب (C).

15. إن الـ Propoxyphene مشابه كيميائي لـ methadone ولكن فعاليته المسكنة قليلة. بسبب تأثير تآزري مسكن قليل عند استعماله مع الإسبرين والأستيامينوفين. ينجم عن الجرعة الزائدة انسمام حاد يتظاهر بتثبيط تنفسي وهطل دوراني ووذمة رئة واختلاجات. الجواب (E).

جواب المهارة الحفظية: الببتيدات الأفيونية والمادة P

(انظر الفصل 6 و17)

1. الجزئيات الطليعية التي تحرر الببتيدات الأفيونية تتواجد في أماكن محيطية مختلفة تشمل لب الكظر، النخامى والأعصاب الحركية المثيرة للإفراز و أعصاب الجهاز العصبي الهضمي (ENS). يبدو أن هذه الببتيدات في الأنبوب الهضمي تثبط تحرر الاستيل كولين، من النهايات العصبية نظيرة الودية، وبالتالي تثبط الحركات الحوية. في الأنسجة الأخرى، قد تنبه الببتيدات الإفيونية تحرر النواقل أو تؤثر كهرمونات عصبية.
2. المادة P،(undecapeptide) وهي أحد عناصر tachykihin في المجموعة الببتيدية. وهو ناقل عصبي حسي هام في الجهاز العصبي الهضمي وفي السبل الواردة الرئيسة المسؤولة عن الإدراك الألمي. تقلص المادة P العضلات الملساء الهضمية والعصبية ولكنها توسع الأوعية الشريانية (احتمال عن طريق التحريك أكسيد المتحرر). قد تلعب دوراً في الكلية والغدد اللعابية.

32 إساءة استعمال الأدوية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على

- وصف التأثيرات الرئيسة للأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع.
- وصف للأعراض والعلامات الرئيسة للجرعات الزائدة، ولسحب المنبهات العصبية المركزية، المسكنات الأفيونية، والمنومات المركنة بما فيها الإيتانول.
- وصف المبادئ العامة لتدبير فرط الجرعة الدوائية للأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع.
- تحديد الأسباب الأكثر شيوعاً للموت من العوامل التي يُساء استعمالها.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 32-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
التحمل	نقص الاستجابة الدوائية، مما يتطلب إعطاء جرعات أكبر لتحقيق نفس التأثير. قد ينجم ذلك عن ازدياد تقويض الدواء (تحمل استقلابي)، القدرة على معاوضة تأثيرات الدواء (تحمل سلوكي)، أو تبدلات في أجهزة المستقبل أو السبل الواردة المسؤولة عن تأثير الدواء (تحمل وظيفي).
الاعتماد النفسي	سلوك قهري يجبر على استعمال الدواء حيث يستعمل الشخص الدواء لإرضاء ذاته على الرغم من معرفته لخطورته على الصحة.
الاعتماد الفيزيولوجي	حالة تتميز بأعراض وعلامات، غالباً تكون معاكسة لتلك التي يسببها الدواء عندما يتم سحبه بعد الاستعمال المزمن أو لدى تخفيض الجرعة المفاجئ، تسبق الاعتماد النفسي عادة الاعتماد الفيزيولوجي
متلازمة الحرمان	مصطلح أو عبارة تستخدم لوصف الأعراض والعلامات التي تحدث لدى سحب الدواء لدى شخص لديه اعتماد فيزيولوجي.
مراقبة الدواء (المادة)	دواء يمكن أن يُساء استعماله، وهو مدون لدى البرامج الحكومية لمراقبة الأدوية، صنفت هذه البرامج الأدوية المحرمة (المحظورة) وهي تراقب الوصفات الطبية وتلزم العقوبات في حال حيازتها غير القانونية، وكذلك صناعة وبيع الأدوية المدونة. يفترض ببرامج مراقبة الدواء (المواد) أن تعكس الآراء الحالية تجاه إساءة استعمال المواد، لذلك فإن تنظيم تعاطي الأدوية يعتمد على المعايير الاجتماعية.
الدواء المصمم	هو دواء مشتق تركيبي، مع تعديل قليل بالبنية ولكن لا يوجد تبديل رئيسي في التأثير الفارماكولوجي. إن تفادي برامج المراقبة الدوائية يعتبر الدافع المحفز على تركيب وتصميم الأدوية المحظرة.

المفاهيم

عادة ما يأخذ إساءة استعمال الدواء مفهوم استعمال الدواء المحظور أو تناول كميات كبيرة لغاية غير طبية من الدواء المحظور. وأيضاً يشير إلى اعتبار المواد الكيميائية التي لا تعتبر أدوية من قبل عامة الشعب ولكنها تحمل تأثيراً ضاراً للمستعمل يبدو أن الحافز لإساءة استعمال الدواء هو الشعور بالسعادة الناجمة عن تأثير الدواء على الجملة العصبية المركزية. إذا وجد الاعتماد الفيزيولوجي فإن الوقاية من متلازمة الحرمان تجبر الشخص على متابعة إساءة استعمال الدواء.

الأصناف الرئيسة للأدوية التي يساعد استعمالها:

A. المنومات المركنة: تعتبر الأدوية المنومة. المركنة مسؤولة عن العديد من حالات إساءة استعمال الدواء في USA، أوروبا واليابان. تشمل المجموعة الـ **ethanol**، **barbiturates** و**benzodiazepines**، جميعها متوفرة بكثرة لعامة الشعب أكثر من الإفيونات (كوكائين، المهلسات). تعتبر البنزوديازبينات أكثر الأدوية وصفاً لحالات القلق، المجموعة الرابعة من الأدوية (IV) أقرت من قبل حكومة الـ USA بأنها ذات قدرة قابلة على إساءة استعمالها (إحداثها للاعتماد) (الجدول 23-2). الايتانول غير مروج في برامج المراقبة للأدوية والمواد المسببة لإساءة استعمالها المحظور.

الجدول 32-2: برامج الأدوية المراقبة (المحظورة)

المجموعة	المعيار	امثلة
I	ليس لها استعمال طبي، ذات إدمان شديد	Flunitrazepam, heroin, LSD, marijuana, mescaline methaqualone, PCP, DOM, MDMA
II	تستعمل طبياً، ذات إدمان شديد	مقلدات الإفيون القوية، cocaine، باربيتورات ذات نصف العمر القصير، الأمفيتامين methylphenidate
III	تستعمل طبياً، ذات قدرة اعتماد متوسطة	الستيروئيدات المرممة، الكودئين، مقلدات الأفيون المعتدلة، dronabinol thiopental
IV	تستعمل طبياً، ذات قدرة اعتماد ضعيفة	بنروديازبينات، كلورال هيدرات، ميبرومات، مقلدات الأفيون الضعيفة zaleplon,zolpidem

1. **التأثيرات:** تنقص المنومات المركنة من الشعور بالإحباط وتثبط القلق، وتسبب ارتخاء. تشجع كل هذه التأثيرات على تكرار استعمال وبالتالي تطور حدوث اعتماد نفسي. هذه الأدوية مثبطة للجملة العصبية المركزية وتأثيراتها المثبطة تتعزز بالاستعمال المتواقت مع المسكنات الأفيونية، مضادات النفاس، الماريجوانا وأدوية أخرى ذات خصائص مركنة. إن الجرعات المفرطة من هذه الأدوية تسبب الموت من خلال تثبيطها لمراكز التنفس والقلب والأوعية في البصلة (الجدول 32-3). يشمل تدبير الجرعات الزائدة تأمين طريق هوائي ودعم التهوية. يمكن استعمال flumazenil لمعاكسة تثبيط الجملة العصبية المركزية بالبنزوديازيبينات، ولكن ليس هناك ترياق لبقية المنومات المركنة مثل الباربيتورات والايثانول. (Rohypnol) Flunitrqzepam. وهو مركب بنزوديازيبيني سريع بدء التأثير مع خصائص محدثة للنسيان، وقد استعمل في الاغتصاب (date rape) يضاف إلى المشروبات الكحولية، أو كلور هيدرات أو الـ gamma-hydroxybutyrate فيجعل الضحية غير قادرة على مقاومة الاغتصاب.
2. **السحب:** يحدث الاعتماد الفيزيائي بالاستعمال المتواصل للمنومات المركنة، إن أعراض وعلامات متلازمة السحب (الحرمان) أكثر وضوحاً بالأدوية التي يكون نصف عمرها أقل من 24 ساعة (مثل الايثانول، methaqualone,secobarbital). وقد يحدث الاعتماد الفيزيولوجي أي من المنومات المركنة بما فيها البنزوديازيبينات طويلة الأمد. إن أشيع علامات السحب ناجمة عن التنبيه المفرط للجملة العصبية المركزية مسببة القلق والرجفان والغثيان والإقياء، هذيان وأهلاسات (انظر الجدول 32-3). قد تحدث اختلاجات مهددة للحياة.

تشمل معالجة سحب المنومات. المركنة إعطاء المنومات المركنة (مثل ديازيبام وكلورديازيبوكسيد) مديدة التأثير لتثبيط متلازمة السحب الحادة، ويتبع ذلك إنقاص تدريجي للجرعة. يعتبر propranolol,clonidine ذات فائدة قيمة في تثبيط فرط الفعالية الودية.

وقد حدثت **متلازمة السحب العلاجي** عند إيقاف تناول المنومات المركنة بعد فترة طويلة من المعالجة. إضافة للأعراض الكلاسيكية للسحب المدونة أعلاه، تشمل هذه المتلازمة أيضاً نقص وزن، تشوش حسي وصداع (انظر الفصول 22 و23 للتفاصيل الإضافية).

B. **المسكنات الإفيونية:**

1. **التأثيرات:** أكثر الأدوية التي يساء استعمالها في هذه المجموعة هي **oxycodone,morphine,heroin**، وبين أفراد الطاقم الطبي. **meperidine** و**fentunyl**. لقد وصفت تأثيرات الهيروئين الوريدي من قبل الأشخاص المستعملين لها كشعور دافع أو إيفاف متبوع بالشمق ومن ثم التركين. إن الإعطاء الوريدي للأفيونات يترافق بظهور سريع للتحمل مع اعتماد نفسي وفيزيولوجي. إن أخذ الأفيونات عن طريق الفم او تدخيناً يسبب تأثيرات خفيفة، مع بطء بدء التحمل والاعتماد. يؤدي أخذ جرعة مفرطة من الأفيونات إلى تثبيط تنفسي متفاقم يتطور إلى السبات والموت (انظر الجدول 32-3). يتم تدبير فرط الجرعة بالإعطاء الوريدي لـ naloxane مع دعم التهوية.
2. **السحب:** يؤدي الحرمان من الأفيونات عند الأفراد المعتمدين فيزيولوجياً إلى متلازمة الحرمان التي تشمل دماع، سيلان أنفي، تنفسي غموي، تعرق، ضعف، جلد الوزة (goosefiesh) (cold turkey)، غثيان، إقياء، رجفان، نقصان عضلية (رفس العادة)، فرط تنفس. على الرغم من أن شعور غير مرضي مطلقاً فإن السحب من الأفيونات نادراً ما يكون مميت (لا يشبه سحب المنومات المركنة).

الجدول 32-3: أعراض وعلامات الجرعة الزائدة وسحب الأدوية الاصطفائية التي يساء استعمالها.

اسم الدواء	تأثيرات الجرعة الزائدة	أعراض السحب
Amphetamines, methylphenidate cocaine [1]	هياج، ارتفاع الضغط الشرياني، تسرع قلب، أهلاسات، هذيان فرط حرارة، اختلاجات، موت	خمول، هيوجية، تطاول زمن النوم، عدم تكيف، اكتئاب
Barbiturates,benzodazepines ethanol [2]	اضطراب الكلام، سلوك سكران، توسع حدقة، ضعف وتسرع النبض، جلد رطب، تنفس سطحي، سبات، موت	قلق، أرق، رجفان، هذيان، اختلاجات، موت
معاكسات أفيونية أخرى Heroin	تقبض الحدقة، جلد رطب، غثيان، نعاس، تثبيط تنفسي، سبات وموت	غثيان، عرواءات، معص عضلي، دماع، سيلان أنف، تنفس غموي، تسرع تنفسي، رجفان

[1] يحدث اضطراب نظم قلبي، احتشاء عضلة قلبية وسكتة دماغية بتواتر أكبر باستعمال الكوكائين بجرعة مفرطة أكثر من بقية منبهات الجملة العصبية المركزية.

[2] تشمل مظاهر سحب الايثانول إهلاسات مثارة ورجفان هذياني.

تشمل المعالجة استبدال الدواء المحظر (غير القانوني) بدواء معادل بالفعالية الفارماكولوجية (مثل الميتادون). ويتبع بإنقاص تدريجي للجرعة. إن الـ clonidine وbuprenorphine . إفيونات مديدة التأثير. استعملت أيضاً لتثبيط أعراض السحب. إن إعطاء naloxone لشخص يستعمل الأفيونات القوية (ولكن ليس بجرعات عالية) قد تسبب أعراض حسب أكثر سرعة وأكثر شدة (السحب المثار). الولدان المولودين من أمهات لديهن اعتماد فيزيولوجي على الأفيونات يتطلبن تدبير خاص لأعراض السحب.

C. **المنبهات:** مجموعة مختلفة من الناحية الكيميائية، تشمل الكافئين، النيكوتين والأمفيتامين والكوكائين.

1. **Caffeine و nicotine**:

a. **التأثيرات:** الكافئين (الموجود في المشروبات) والنيكوتين (في منتجات التبغ) هي مواد مشروعة قانوناً في غالبية الثقافات الغربية على الرغم من أنها تمتلك تأثيرات جانبية طبية. في الـ USA، فإن تدخين السجائر يعتبر الآن سبب رئيسي للموت الذي يمكن الوقاية منه، يترافق استعمال التبغ مع ازدياد حدوث أمراض القلب والأوعية، جهاز التنفس والأورام. لقد تم تمييز الاعتماد النفسي على كل من الكافئين والنيكوتين لبعض الوقت. حديثاً جداً، أثبتت الأبحاث أن أعراض وعلامات الحرمان هي دليل على وجود اعتماد فيزيولوجي.

b. **السحب:** قد يترافق سحب الكافئين بالنعاس والهيوجية والصداع، وإيقاف النيكوتين يترافق بالقلق وعدم راحة عقلية زهنية الذي يعتبر عائق رئيسي للإقلاع عن هذه العادة.

c. **السمية:** تشمل السمية الحادة التالية لفرط جرعة الكافئين أو النيكوتين تنبيه مفرط للجملة العصبية المركزية مع رجفان ومع أرق وعصبية، وتنبيه قلبي واضطراب نظم قلبي، ويحدث شلل تنفسي في حال النيكوتين (الفصل 6 و7). وقد أثبتت السمية الحادة عند الأطفال الصغار الذي يتناولون الصموغ أو اللاصقات (الحاوية على النيكوتين) حيث تستعمل كبدائل عن منتجات التبغ.

2. **Amphetamines**:

a. **التأثيرات:** تسبب الأمفيتامينات شعور بالشمق والثقة بالنفس حيث تساهم بتطور سريع لحدوث اعتماد نفسي. تشمل الأدوية في هذه المجموعة **dextroamphetamine** و**methamphetamine** ("speed")، شكل بللوري يمكن تدخينه (ice). يؤدي أخذ جرعات عالية لمدة طويلة إلى حالة نفاسية (مع زورانية وهذيان) حيث يصعب تمييزها عن الفصام. تشمل أعراض فرط الجرعة الإثارة، تململ، تسرع قلب، فرط الحرارة، فرط منعكسات واختلاجات أحياناً. لا يوجد ترياق نوعي، المعالجة داعمة موجهة نحو ضبط حرارة الجسم ومنع حدوث الاختلاجات.

b. **التحمل والسحب:** يمكن أن يكون التحمل ملحوظاً، ومتلازمة الحرمان تتميز بازدياد الشهية والنوم والإنهاك وتثبيط الفكري قد يحدث ذلك لدى سحب الدواء. وقد يستطب إعطاء مضادات الكآبة.

c. **مجموعة الأمفيتامينات:** تمتلك العديد من الأدوية الامفيتامينية خصائص مهلسة. وتضم 5.2 دي ميتوكسي - 4 ميتيل أمفيتامين (**STP, DOM**)، ميتلين داي أوكسي أمفيتامين (**MDA**)، والمتيلين داي اكسي ميتاأمفيتامين (**MDMA "ecstasy"**). لقد أثبت تأثير MDMA بتسهيل العلاقات الشخصية ويعزز الفعل الجنسي، أظهر التصوير (PET) الدماغي عند الأشخاص الذي يستعملون MDMA بشكل متكرر روتيني نضوب الأعصاب في السبل السيروتونية. تبدي فرط الجرعة مظاهر سمية سريرية كما هي مشاهدة بفرط جرعة الأمفيتامين.

3. **cocaine:** يمتلك الكوكائين تأثيرات شبيهة بالأمفيتامين (سرعة فائقة). يساء استعماله بشكل واسع في الـ USA. وذلك ناجم جزئياً كونه متوفراً كشكل حر يمكن تدخينه (crack). ينتج عن استعمال الكوكائين شمق، ثقة بالنفس وتنبيه عقلي يدوم فترة قليلة ولكنه يعزز إيجابياً باستمرار استعماله.

a. **التأثيرات:** إن فرط الجرعات من الكوكائين يمتلك تأثيرات شائعة مميتة تالية لاضطراب النظم القلبي، الاختلاجات وتثبيط النفس، تنجم السمية القلبية جزئياً عن حصر التقاط النوارييي نفرين بواسطة الكوكائين، يساهم تأثيره المخدر الموضعي في حدوث الاختلاجات، بالإضافة لقدرة الكوكائين كمقبض وعائي فقد يؤدي إلى حوادث من ارتفاع الضغط الشرياني الشديد، قد ينجم عنها احتشاء قلبي وسكتة دماغية، لا يوجد ترياق نوعي متوفر.

b. **السحب:** إن متلازمة السحب التالية لسحب الكوكائين مشابهة لتلك التالية لإيقاف تناول الأمفيتامين. إن التثبيط المزاجي الشديد شائع الحدوث ويجبر الشخص بقوة على الاستعمال القهري للدواء. قد يستطب استعمال أدوية مضادة للاكتئاب. إن الرضع المولدين لأمهات استعمال الكوكائين (أو الامفيتامين) لديهم احتمال الإصابة بتشوهات شاذة (آفات قشرية كيسية)، ازدياد الأمراض

والوفيات، وربما اعتماد على الكوكائين. إن أعراض وعلامات تنبيه الجملة العصبية المركزية الناجمة عن فرط الجرعة والسحب مدونة في الجدول 23-3.

D. المهلسات:

1. **Phencyclidine**: الفينسيكليدين هو دواء الاريليسكلوهكسلامين (PCP: غبار الملائكة) هو أكثر العوامل المهلسة حظراً بشكل شائع. تعتبر التفاعلات النفسية شائعة باستعمال PCP وضعف المحاكمة غالباً ما تؤدي إلى سلوك الإهمال. يجب أن يصنف الدواء كمقلد نفاسي **Psychotomimetic**. تشمل تأثيرات فرط الجرعة الرأرأة وارتفاع ملحوظ في الضغط الشرياني، واختلاجات قد تكون مميتة، تستعمل البنزوديازبينات حقناً خلالياً (مثل الديازيبام واللورازيبام) لكبح الإثارة والوقاية من الاختلاجات.
2. **عوامل مهلسة مختلفة**: تم تصنيف العديد من الأدوية ذات التأثيرات المهلسة على أنها محظورة ويساء استعمالها، تشمل هذه الأدوية **Lysergic acid diethylamine (LSD)** وmescaline وpsilocybin. قد تحدث التأثيرات المهلسة بالـ scopolamine والعوامل الأخرى المضادة للموسكارين. المصطلحات التي استخدمت لوصف التأثيرات على الجملة العصبية المركزية لمثل هذه الأدوية تشمل الخدر وإيحاء الأفكار. تترافق التأثيرات الحسية والنفسية لمثل هذه الأدوية مع تأثيرات جسمانية خاصة الغثيان والضعف وتشوش الحس. وقد يحدث أيضاً تفاعلات الزعر (رحلات سيئة). هناك إثبات ضئيل بأن استعمال مثل هذه المواد يؤدي إلى تطوير اعتماد فيزيولوجي.

E. **Marijuana**:

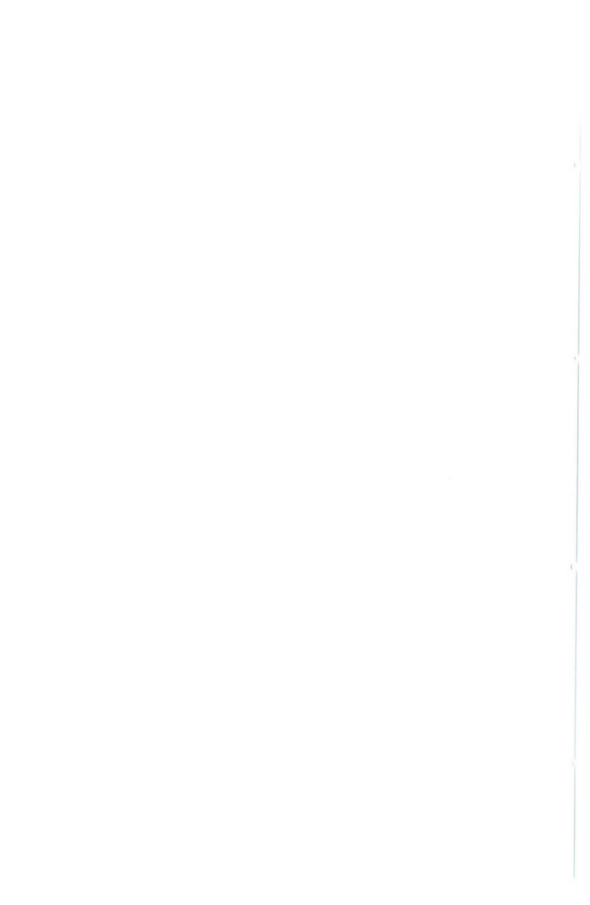
1. **التصنيف**: الماريجوانا (نبات) ويستخدم كمصطلح لتلك المواد التي تمتلك خصائص مؤثرة نفسياً لتواجده في الخلاصات غير الناضجة لنبات الحشيش cannabis (hemp)، وتشمل المواد الفعالة من **tetrahydrocannabinol (THC)**، cannabidiol (CBD)، وcannabinol (CBN). الحشيش **Hashish** هو مواد منقاة جزئياً وأكثر قوة.
2. **التأثيرات**: تشمل التأثيرات العصبية المركزية للماريجوانا الشعور بالارتقاء (high) مع الشمق، وعدم التثبيط، الضحك غير مسيطر عليه، تبدلات حسية وتحقيق حالة تشبه الأحلام. صعوبة بالتركيز العقلي، حدوث توسع وعائي، ويزداد النبض بشكل ملحوظ. يبدي المتعاطين احمرار الملتحمة. لقد لوحظت متلازمة سحب خفيفة عند مستعملين الماريجوانا المزمنين. إن خطورة استعمال الماريجوانا يبدو بضعف المحاكمة والمنعكسات، وتتعزز مثل هذه التأثيرات بمشاركتها مع المنومات المركنة مثل الايثانول. تشمل التأثيرات العلاجية للماريجوانا قدرتها على إنقاص ضغط باطن العين وتأثيراتها المضادة للإقياء. **Dronabimol** (مادة مراقبة من مجموعة THC) تستعمل لمعاكسة الغثيان المحدث في سياق المعالجة الكيميائية للأورام.

F. **المواد الإنشاقية Inhalants**: يساء استعمال بعض الغازات والسوائل الطيارة بسبب إعطاؤها لشعور الشمق وعدم الإحباط. تشمل هذه المجموعة العوامل التالية:

1. **المخدرات**: تشمل هذه المجموعة أكسيد الأزوت، الكلوروفورم، ودي اتيل الايثر. هذه المواد خطيرة كونها تؤثر على المحاكمة وتحرض على فقدان الوعي. استنشاق أكسيد الأزوت nitrous oxide كغاز نقي (دون أكسجين) يسبب الاختناق والموت. والايثر قابل للاشتعال بشدة.
2. **المذيبات الصناعية**: إن المذيبات وطيف واسع من المركبات الطيارة تتواجد في المنتجات التجارية مثل الغازولين gasoline، مجففات الدهان (التنر)، و البخاخات القابلة للدفع، الصموغ، الاسمنت المطاطي، وملمعات الأحذية. وبسبب جاهزيتها الحيوية الثابتة غالباً ما يساء استعمالها عند الأطفال في مرحلة المراهقة المبكرة. العناصر الفعالة التي تم تحديدها تشمل البنزين، الهكسان، مثيل تيكيتون تولوين، وثلاثي كلور الاتيلين. العديد من هذه المواد سامة للكبد والكليتين والرئتين ونقي العظام والأعصاب المحيطية وتسبب أذية دماغية عند الحيوانات.
3. **النترات العضوية**: تعود كلاً من الأميل نتريت، وايزوبوتيل نتريت ومركبات النتريت العضوية الأخرى إلى ما يعرف بالـ "Poppers" وتستعمل بشكل رئيسي في الجماع الجنسي (معزّزات). يسبب استنشاق النتريت دوخة، تسرع قلب، هبوط ضغط، وتوهج. باستثناء الميتهيموغلوبينيميا، فإن بضع تأثير جانبية خطرة قد حدثت.

G. **الستيروئيدات**: في العديد من البلدان بما فيها USA، تعتبر الستيروئيدات البنّاءة المرممة مواد تحت المراقبة بناءً على قدرتها في إحداث إساءة الاستعمال. التأثيرات المشاهدة من قبل المتعاطين تشمل ازدياد الكتلة العضلية وقوة أكثر منها شمق. ولكن ازدياد استعمالها قد يحمل تأثيرات غير مرغوبة تطال القلب والأوعية والعضلات الهيكلية،





العد (أحياناً شديد)، انغلاق الشاش الباكر، وتذكير الإناث هي تأثيرات غير مرغوبة اندروجينية مثارة. وقد أثبت وجود سوء وظيفة كبدية، وقد تزيد الستيروئيدات المرممة من خطورة احتشاء العضلة القلبية. تشمل المظاهر السلوكية ازدياد الرغبة الجنسية وعدائية (roid rage). وقد وصفت متلازمة السحب بالتعب وتثبيط المزاج.

مهارة حفظية: اعراض وعلامات الجرعة الزائدة من الدواء الذي يساء استعماله
(انظر الفصل 22 و31)

في حالة الإسعاف، المظاهر السلوكية السمية الأدوية التي يساء استعمالها قد تساعد في التشخيص. ما هي العلامات الأخرى التي يمكن اكتشافها وتكون مساعدة. *جواب المهارة الحفظية موجود في آخر الفصل.*

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح المتغيرات الرئيسة بشكل كاف لتمييزها عن بعضها البعض وعن الأدوية الرئيسة، ويجب تمييز الأدوية الهامة الأخرى إلى أية مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيس	المتغايرات الرئيسة	ادوية أخرى هامة
المنومات المركنة	Secobarbital, benzodiazepines, ethanol	Phenobarbital, alprazo lam diazepam	methaqualone meprobamate
الإفيونات	Heroin	Fentanyl, meperidine	المسكنات الإفيونية المقلدة القوية
المنبهات	Amphetamine Cocaine,caffeine,nicotine	methamphetamine phenmetrazine	DOM, MDA, MDMA
المهلسات	LSD,phencydidine	Mescaline	Scopolamine
الماريجوانا	Grass	Hashish	Dronabinol
المواد الإنشاقية	Nitrous oxid,toluene	Ether	Chloroform,benzene
	Amyl nitrite	Isobutyl nitrite	

الأسئلة

توجيهات: تتبع كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات بحيث الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-3: مدبرة منزل عمرها 42 عاماً لديها طفلين بعمر المدرسة، تعاني من القلق وأعراض الرهاب وأحياناً هجمات الهلع. لم يتمكن من تحديد سبب طبي، مالي أو منزلي لحالتها. أدويتها الموصوفة تشمل مانع حمل فموي، جرعة قليلة من التيروكسين. وتستعمل مضاد هستامين دون وصفة طبية (OTC) من أجل التهاب الأنف التحسسي. ادعت أن الايثانول محدد لديها بكأس أو اثنين من العرق (wine) عند العشاء. بعد عدة جلسات لدى طبيبها وصف لها الـ alprazolam. تابعت المريضة جلساتها الشهرية مع طبيبها النفساني مع المحافظة على تناول الـ alprazolam لمدة 3 سنوات، بعدها رفع الجرعة عدة مرات خلال فترة من الزمن. لاحظت عائلتها أنها لم تتحسن مع إصابتها باضطراب في الكلام عند المساء. أخيراً تم قبولها بالمشفى بعلامات سحب شديدة بإحدى العطل الأسبوعية حيث كانت تحاول إيقاف أدويتها المعتمدة عليها.

1. أي من العبارات التالية حول استعمال Alprazolam عند هذه المريضة خاطئة؟
   (A) سوف يحدث تأثير تساندي مع الايثانول ومع مضادات الهستامين
   (B) من المفترض أن يتم محاولة العلاجات البديلة غير الدوائية قبل انقضاء السنوات الثلاثة
   (C) يمكن أن يثار التحمل بالاستعمال المزمن من البنزوديازيبينات
   (D) تشجع التأثيرات المضادة للقلق للمنومات المركنة على إحداث الاعتماد

(E) لو أنها توقفت عن استعمال Alprazolam بعد شهر واحد، فإنها تعاني لن من أي من علامات السحب في ذلك الوقت

2. السبب الرئيس لقبول المريضة في المشفى هو السيطرة المجدية على:
(A) القلق
(B) اضطراب النظم القلبي
(C) التثبيط التنفسي
(D) الاختلاجات
(E) سوء وظيفة الدرق

3. إن الأعراض التي عانت منها مريضة المشفى يمكن أن تخفف بإعطاء:
(A) Amphetamine
(B) Chlordiazepoxide
(C) Oxycodone
(D) Propranolol
(E) Secobarbital

4. أي من العبارات التالية حول إساءة استعمال المسكنات الأفيونية خطأ؟
(A) مريض يعاني من متلازمة سحب الهيروئين، يكون خال من أعراض الحرمان خلال 6–8 أيام
(B) في سحب الأفيونات، قد يكون chonidine مفيداً في إنقاص الأعراض الناجمة عن فرط الفعالية
(C) تشمل العلامات المبكرة لسحب المسكنات الإفيونية دماع، سيلان أنفي، تنفس فموي وتعرق
(D) قد يحرض ال naloxone حالة سحب شديدة عند متعاطين المسكنات الأفيونية مع أعراض تبدأ بأقل من 15–30 دقيقة
(E) يقلل ال Methadone من غالبية أعراض سحب الهيروئين

5. أحضر مريض شاب إلى غرفة الإسعاف في المشفى معانياً من فرط جرعة الكوكائين عن طريق الوريد، فمن غير المحتمل أن تشمل أعراضه:
(A) إثارة
(B) بطء قلب
(C) فرط حرارة
(D) احتشاء عضلة قلبية
(E) اختلاجات

6. أي من العبارات التالية حول منبهات الجملة العصبية خاطئاً؟
(A) تسبب عشبة ecstasy تأثيرات شبيهة بالأمفيتامين
(B) قد يؤدي سحب الكافئين إلى صداع شديد
(C) لقد أثبت أن ال MDMA (ecstasy:XTC) سام لأعصاب الدماغ في السبل السيروتونية
(D) يعتبر الأمفيتامين مهيء للاعتماد النفسي قوي التأثير، بينما لا يسبب اعتماداً فيزيولوجياً
(E) قد يشمل معالجة فرط جرعة الكوكائين استعمال الديازيبام والبروبرانولول

7. أي من العبارات التالية حول المهلسات صحيحة؟
(A) يعتقد أن ال mescaline والمهلسات المشابهة تمتلك تأثيرات عصبية مركزية من خلال تأثيرها على السبل الدوبامينرجية الدماغية
(B) من المعروف أن التأثيرات المشوهة تحدث باستعمال LSD خلال الحمل
(C) scopolamine هو الوحيد من بين المهلسات الذي يوصف بشكل ذاتي
(D) إن توسع الحدقة، تسرع القلب، الرجفان، وازدياد اليقظة جميعها من التأثيرات المميزة لل psilocybin
(E) قد يسرع phencyclidine من حدوث جفاف الفم والاحتباس البولي

8. أي من العبارات التالية حول المواد الإنشاقية خاطئة؟
(A) استنشاق المذيب عند الأطفال بعمر 8–12 عاماً هو مشكلة رئيسة لإساءة استعمال الدواء
(B) أحاسيس الشمق والخدر والتمييل مع اضطرابات بصرية وسمعية تحدث عند غالبية المرضى الذين يستنشقون أكسيد الأزوت Nitrous oxide
(C) يعتبر الميتهيموغلوبين مشكلة انسمامية شائعة تلي الاستنشاق المتكرر للمذيبات الصناعية
(D) قد يسبب الفلوركربونات موت مفاجئ ناجم عن اضطراب النظم القلبي

(E) من المحتمل أن يسبب إيزوبوتيل نتريت صداعاً

9. أي من الأعراض والعلامات من المحتمل أن تحدث بالماريجوانا؟

(A) بطء قلبي
(B) احمرار الملتحمة
(C) ارتفاع ضغط شرياني
(D) ازدياد الإنجاز الحركي التنفسي
(E) توسع حدقة

العبارات 10-11: أحضر طالب جامعي إلى قسم الإسعاف من قبل زملائه. وقد أخبر الطبيب بأن الطالب تناول دواء ومن ثم أصبح كالمجنون "went crazy". المريض مصاب بالهياج والهذيان. احتاج عدة أشخاص لتهدئته، جلده دافء ومتعرق وحدقته متوسعة، أصوات أمعائه طبيعية، تشمل الأعراض والعلامات تسرع القلب، ارتفاع توتر شرياني ملحوظ، فرط حرارة، ازدياد مقوية عضلية، رأرأة عمودية وأفقية.

10. السبب الأكثر احتمالاً لهذه الأعراض والعلامات هو الانسمام الناجم عن:

(A) Hashish
(B) LSD
(C) Mescaline
(D) Phencyclidine
(E) Scopolamine

11. من غير المحتمل أن يشمل تدبير هذا المريض:

(A) الفحم الفعّال
(B) وصف البنزوديازيبينات
(C) الهالوبيريدون إذا حدث فصاماً فيما بعد
(D) مص المفرزات باستعمال أنبوب أنفي معدي
(E) قلونة البول يزيد إطراح الدواء

12. يمتلك هذا العامل تأثير مركن ومحدثاً للنساوة، إضافة مقادير قليلة منه إلى الكحول لا يمكن كشفها بالتذوق وقد استعملت في هجمات الاغتصاب. يتشابه الدواء كيميائياً مع ناقل عصبي مثبط دماغي. أي من الآتي هو أكثر تشابهاً مع الوصف المعطى؟

(A) Amyl nitrite
(B) Flunitruzepam
(C) Gamma-hydoxybutyrate
(D) Hashish
(E) Metcathinone

الإجابات

1. قد تؤدي الجرعات العلاجية من البنزوديازيبينات إلى اعتماد نفسي مع أعراض السحب. قد يشمل هذا ازدياد النوم ذو حركات العينين السريعة (ارتداد REM)، ازدياد القلق، إثارة، وأرق. تعتمد شدة أعراض السحب على الجرعة المستعملة وعلى تزامن استعمالها مع منومات مركنة أخرى تضم الايثانول. عموماً، إن أعراض السحب أكثر شدة باستعمال المركنات المنومة قصيرة التأثير. الجواب (E).

2. إضافة للأعراض الموصوفة أعلاه، فإن السحب المفاجئ للمنومات المركنة المحدثة للاعتماد قد يشمل فرط المنعكسات المتطور إلى الاختلاجات، ومن ثم يحدث السبات لاحقاً وأحياناً الموت. تزداد خطورة الاختلاج إذا تم سحب الايثانول المفاجئ في نفس الوقت. الجواب (D).

3. المقاربة المثالية لنزع السمية خلال السحب من الاعتماد الفيزيولوجي للباربيتورات، البنزوديازيبينات أو الإيثانول هو أن يستعمل منوم مركن طويل الأمد مع تناقص تدريجي للجرعة. كلوديازوبوكسين أو الديازيبام هو ما يستعمل غالباً. الجواب (B).

4. تبدأ عادة أعراض سحب الإفيونات خلال 6-8 ساعات، والطور الحاد قد يدوم 6-8 أيام. ولكن الطور الثانوي من سحب الهيروئين يتميز ببطء قلب، هبوط ضغط شرياني، هبوط حرارة، وتوسع حدقة، قد يدوم 26-30 أسبوع. يستعمل بشكل شائع الميتادون لنزع سمية لدى المدمن على الهيروئين، وذلك لأنه مقلد قوي ويمتلك جاهزية حيوية عالية، ويمتلك نصف عمر طويل نسبياً. الجواب (A).

5. تمتلك الجرعات المفرطة من الأمفيتامين أو الكوكائين علامات وأعراض شائعة. ولكن قدرة الكوكائين على حصر عود التقاط النورابين نفرين في النهايات العصبية الودية يؤدي إلى انسمام قلبي. تسرع القلب هو القاعدة، مع احتمال اضطراب النظم القلبي والاحتشاء أو السكتة الدماغية الجواب (B).

6. ينجم عن إساءة استعمال الأمفيتامين تحمل ملحوظ واعتماد نفسي وفيزيولوجي. يتظاهر السحب بأعراض وعلامات معاكسة لتلك الناجمة عن هذه الأدوية، تشمل خمول واكتئاب. عشبة ecstasy مستخلص نباتي يسبب

تنبه للجملة العصبية المركزية، ينقص الشهية، أرق، له تأثيرات مقلدة للودي، والعنصر الأساسي فيه هو الإفدرين، وكما هو أيضاً في نبات الـ Ma-huang. الجواب (D).

7. تمتلك psilocybin وmescalin وLSD تأثيرات مشابهة مركزية (عن طريق سبل السيروتونين) ومحيطية (مقلدة للودي). لا تمتلك جميع المهلسات تأثيرات مشوهة. على العكس من ذلك فإن إساءة استعمال الإيثانول والأمفيتامين والكوكائين تسبب تأثيرات مشوهة أو سمية للأجنة. بشكل لا يشبه جميع المهلسات فإن الفينسكليدين له تأثير مقوي إيجابي للإعطاء الذاتي عند الحيوانات. سكوبولامين لا يمتلك تأثير مقوي إيجابي ولكنه يمتلك تاثيرات شبيهة بالاتروبين. الجواب (D).

8. الأطفال الذكور ما قبل المراهقة هم الأكثر احتمالاً أن يجربوا المواد الانشاقية المذيبة. وإساءة استعمال أكسيد الأزوت شائع نسبياً. قد تسبب المستنشقات السامة مثل الهبتان، الهلسات، المتيل اثيل كيتون والتولوين وثلاثي كلور ايثيلن تأثيرات سمية مركزية ومحيطية عصبية، أذية كبدية وكلوية ومرض رئوي. وقد حدث موت مفاجئ بعد استنشاق الفلوروكربون. نادراً ما تسبب المذيبات الصناعية الميثهيموغلوبين، ولكن ربما تحدث نتيجة الجرعة المفرطة من النترات. الجواب (C).

9. اثنان من اكثر علامات المميزة لاستعمال الماريجوانا هما تسرع النبض واحمرار الملتحمة، ويحدث هبوط ضغط الدم والإنجاز الحركي النفسي لا يتغير حجم الحدقة باستعمال الماريجوانا. الجواب (B).

10. الأمراض و العلامات تشير إلى التسمم بالفينسيكليدين. وجود رأرأة الأفقية والعمودية هو واسم مرضي. الجواب (D).

11. الجرعة المفرطة من الفينسيكليدين خطيرة. المبادئ الأساسية للمعالجة هي تأمين التهوية والسيطرة على الاختلاجات وضغط الدم، وفرط الحرارة. يفرز الفينسيكليدين في المعدة، لذا إزالة الدواء ربما يتسرع بإعطاء الفحم الفعَّال أو استمرار مص المفرزات الأنفية المعدية. الفينسيكليدين هو أساس خفيف، فقد يتسرع إطراحه البولي بتحميض البول، قد يكون من الملائم المعالجة بمضادات النفاس إذا ظهرت أعراض نفاسية بعد التسمم الحاد. الجواب (E).

12. يتلاءم الفلونترازيبام جزئياً مع وصف الاغتصاب "date rape" الدوائي. ولكنه لا يتشابه كيميائياً مع النواقل العصبية المعروفة. Gamma-hydroxy butyrate (GHB: سائل ecstasy)، هو دواء من المخدرات الشائعة في الشارع، ويتشابه بنيوياً مع الـ GABA. نباتي طبيعي منبه للجملة العصبية المركزية مشابه للأمفيتامين. الجواب (C).

جواب المهارة الحقظية: أعراض وعلامات الجرعة الزائدة من الدواء الذي يساء استعماله (انظر الفصل 22 و23)

هناك علامات ثابتة قابلة للكشف قد تساعد في تشخيص سمية فرط الجرعة الدوائية وتشمل تبدلات في نظم القلب والضغط الدموي والتنفس، وحرارة الجسم، تعرق، علامات معوية واستجابات حدقية. مثال في حالة إساءة استعمال الدواء فإنه من الشائع أن يحدث تسرع قلب، ارتفاع ضغط الدم، ازدياد حرارة الجسم، نقص العلامات المعوية وتوسع حدقة كل ذلك يميز تناول جرعة مفرطة من منبهات الجملة العصبية المركزية التي تشمل الأمفيتامينات، الكوكائين، وغالبية المهلسات.

ضع قائمة موجزة من الخصائص تمكنك من تحديد الجرعة المفرطة من الإفيونات والمنومات المركنة.

الجزء VI : الأدوية ذات التأثير الهامة على الدم ، الالتهاب والنقرس

33 الأدوية المستعملة في فقر الدم وعوامل النمو المكونة للدم

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآلية الطبيعية التي تنظم امتصاص وخزن الحديد في الجسم.
- وصف حالات فقر الدم التي يستطلب فيها إعطاء مستحضر الحديد وتلك الحالات التي يكون فيها مضاد استطباب.
- وصف التسمم الحاد والمزمن بالحديد.
- رسم حلقة الـ dTMP وإظهار كيف يؤثر حمض الفوليك والفيتامين B_{12} على هذه الحلقة.
- وصف التطبيقات السريرية للفيتامين B_{12} وحمض الفوليك.
- وصف الخطورة الرئيسة الناجمة من استعمال حمض الفوليك كمعالجة (وحيدة) لفقر الدم ضخم الأرومات.
- تسمية عوامل النمو المولدة للدم الرئيسة ووصف استعمالات الرئيسة.

تعلم التعاريف التالية

جدول 33-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
كوبالامين Cobalamin	الفيتامين B_{12}
حلقة تركيب dTMP	مجموعة من التفاعلات الكيميائية الحيوية التي ينتج عنها ديزوكسي تيميدليت (dTMP;deoxythymidylate) وهو مركب ضروري لتركيب الـ DNA، تعتمد الحلقة على تحول ديهيدروفوليت إلى تتراهيدروفوليت بتوسط أنزيم ديهيدروفوليت ريدكتاز (الشكل 33-2)
مصيدة الفوليت Folate trap	عبارة عن تراكم الـ N^5-methyltralydrofolate والتي ينجم عنها عوز في التتراهيدرفوليك الذي يكون ناجماً عن عوز الفيتامين B_{12} (الشكل 33-2)
G-CSF	العامل المنبه لمستعمرات المحببات، عامل نمو المكون للدم ينبه إنتاج ووظيفة العدلات
GM-CSF	العامل المنبه لستعمرة المحببات . البالعات، عامل نمو مكون للدم ينبه إنتاج المحببات (أسسات، الحمضات والعدلات) وخلايا النقى الأخرى
فقر الدم ضخم الأرومات	عوز في هيموغلوبولين المصل والكريات الحمراء الدموية (erythrocytes) حيث تكون الكريات الحمراء كبيرة شاذة. ينجم هذا النوع من فقر الدم عن عوز الفوليت والفيتامين B_{12}
فقر الدم صغير الكريات	عوز في هيموغلوبولين المصل وكريات الدم الحمراء، حيث تكون الكريات الحمراء صغيرة شاذة، غالباً ما تنجم عن عوز الحديد
نقص العدلات	نقص شاذ في عدد العدلات في الدم، المرضى المصابين بنقص العدلات مؤهبين للأخماج الخطرة
PBSCs	خلايا دموية جذعية محيطية، خلايا مولدة متواجدة في الدم المحيطي لديها القدرة لتعطي أنواع مختلفة متعددة من خلايا الدم الناضجة، تستعمل PBSCs للأغتراس الذاتي (زرع الخلايا العائدة لنفس الشخص) والزرع المختلف الجينات (زرع خلايا عائدة لشخص مختلف)
فقر الدم الخبيث	نوع من فقر الدم ضخمة الأرومات الذي ينجم عن نقص العامل الداخلي. وهو بروتين ينتج من الخلايا المخاطية المعدية وهو ضروري للامتصاص المعوي لفيتامين B_{12}
نقص الصفيحات	عبارة عن نقص شاذ في عدد الصفيحات الدموية، المرضى المصابين بنقص الصفيحات لديهم استعداد للنزف الشديد

المفاهيم

عوز الخلية الدموية

A. **فقر الدم بعوز الحديد والفيتامين:** إن فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ الناجم عن عوز الحديد هو أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً. فقر الدم ضخم الأرومات ينجم عن عوز الفيتامين B_{12} وحمض الفوليك وهما تمائم (عوامل مساعدة) لنضج الكريات الدم الحمراء بشكل طبيعي. فقر الدم الخبيث، هو الشكل الأشيع من أنواع فقر الدم بعوز فيتامين B_{12}، وينجم عن نقص تركيب العامل الداخلي، وهو بروتين ضروري لامتصاص الفيتامين B_{12} الوارد مع الحمية، أو قد ينجم عن الاستئصال الجراحي لذلك الجزء من المعدة الذي يفرز العامل الداخلي.

B. **عوز الخلايا الدموية الأخرى:** إن نقص تركيب سلالات الخلايا الدموية المختلفة يمكن أن يكون ظاهرة لمرض أو لتأثير جانبي للأشعة أو المعالجة الكيميائية للسرطان. التركيب المباشر لـ DNA المتأشب لعوامل النمو المكونة للدم جعلت من الممكن معالجة الكثير من المرضى المصابين بعوز الكريات الحمراء. العدلات والصفيحات. بعض عوامل النمو تلعب دوراً هاماً اغتراس الخلية الجذعية.

C. **الأدوية الرئيسة:** يبين الشكل 33-1 الأدوية الرئيسة التي تناقش في هذا الفصل.

الحديد:

A. **دور الحديد:** الحديد هو مركب معدني ضروري للهيم، وهو الجزيئة المسؤولة عن نقل القسم الأكبر من الأكسجين في الجسم، على الرغم من أن غالبية الحديد في الجسم موجود في الهيموغلوبين، فإن جزءاً هاماً يكون مرتبط مع الترانسفيرين، وهو البروتين الناقل ومع الفيرتين وهو البروتين الخازن. يحدث عوز الحديد غالباً عند النساء بسبب خسارة الدم خلال الدورة الطمثية، وعند الأشخاص النباتيين والمصابين بسوء التغذية بسبب عدم كفاية الوارد من الحديد في الحمية. الأطفال والنساء لديهم زيادة في الحاجة للحديد.

B. **تنظيم مخازن الحديد:** يتم تنظيم محتوى الحديد في الجسم من خلال تعديل لامتصاص الهضمي المعوي. لا توجد هناك آلية لإطراح الحديد. وكنتيجة لسوء وظيفة التنظيم المعدي المعوي لامتصاص الحديد هناك حالة واحدة من الأمراض تترافق بزيادة مخازن الحديد مثل الهيموكروماتوز (Hemochromatosis).

1. **الامتصاص:** يمتص الحديد على شكل شاردة حديدي (Fe^{2+}) ويتأكسد في الخلية المخاطية إلى الحديد (Fe^{+3}).
2. **الخزن:** يمكن أن يخزن الحديد ثلاثي التكافؤ في المخاطية (مرتبطاً مع الفيرتين) أو يحمل لأماكن أخرى في الجسم (مرتبطاً مع الترانسفيرين). يخزن الزائد من الحديد بشكل حديد مرتبط بالبروتين في الجملة الشبكية البطانية وفي حالات فرط التحميل يختزن في الخلايا البارانشمية للجلد والكبد والأعضاء الأخرى. يحدث تراكم الحديد في مخازنه في فقر الدم الانحلالي (فقر الدم الناجم في زيادة تخرب الكريات الحمراء الدموية) وفي الهيموكروماتوز.
3. **الإطراح:** تفقد مقادير قليلة من حديد الجسم بالتعرق واللعاب والجلد المتوسف والخلايا المخاطية المعوية.

C. **الاستعمال السريري:** فقر الدم بعوز الحديد هو الاستطباب الوحيد لاستعمال الحديد. يمكن تشخيص عوز الحديد من التبدلات التي تطرأ على كرية الدم الحمراء (خلية صغيرة الحجم، نقص محتوى الهيموغلوبين في الدم) ومن قياس مخازن الحديد في المصل والعظام. يعالج المرض بإعطاء مستحضر الـ ferrous iron عن طريق الحمية وفي حالات خاصة، عن طريق الإعطاء الخلالي للمعدن (انظر قائمة الأدوية).



الشكل 33-1: الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم وحالات عوز الخلية الدموية. GCSF: العامل المنبه لمستعمرة المحببات، GM-CSF: العامل المنبه لمستعمرة المحببات - البالعات، IL-11: الانترلوكين - 11.

يجب أن لا يعطى الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي لأن الحديد يكون مرتفعاً في مخازنه وليس مثبطاً في هذا النوع من فقر الدم.

D. **الانسمام بالحديد:** (انظر الفصل 58)

1. **أعراض وعلامات:** إن الانسمام الحاد بالحديد هو أكثر شيوعاً عند الأطفال ويحدث عارضاً نتيجة تناول أقراص الحديد من قبل الأطفال. اعتماداً على الجرعة فقد يحدث التهاب معدة وأمعاء نخري. صدمة، حماض استقلابي، سبات وموت. يحدث الانسمام المزمن غالباً عند الأشخاص الذين يحتاجون لنقل الدم المتكرر (مثل فقر الدم المنجلي) وهؤلاء المصابين بالهيموكروماتوز وهو مرض وراثي يكون فيه شذوذ في امتصاص الحديد.
2. **معالجة الانسمام الحاد بالحديد:** تعتبر المعالجة المباشرة ضرورية وتتألف عادة من إزالة أقراص الحديد غير الممتصة من الجهاز الهضمي، وتصحيح الشذوذات في الشوارد والحامض والقلوية، وإعطاء الـ deferoxamine حقناً حيث يخلب الحديد من الدوران.
3. **معالجة الانسمام المزمن بالحديد:** يعالج الهيموكروماتوز عادة بسحب الدم.

الفيتامين B_{12}

A. **دور الفيتامين B_{12}:** الفيتامين B_{12} (كوبولامين)، وهو جزئية تحتوي على الكوبالت هو (بشكل متساير مع حمض الفوليك) يتم في نقل كربون من الوحدات الذي يعتبر خطوة ضرورية لتركيب الـ DNA. إن ضعف تركيب الـ DNA يؤثر على جميع الخلايا، ولكن بسبب أن خلايا الدم الحمراء يجب أن تنتج بشكل مستمر فإن نقص الفيتامين B_{12} أو حمض الفوليك يتظاهر عادة بالبداية بفقر الدم، هذا إضافة لأهمية عوز الفيتامين B_{12} الذي يتظاهر بتطور عيوب عصبية، تصبح غير عكوسة إذا لم تعالج في حينها.

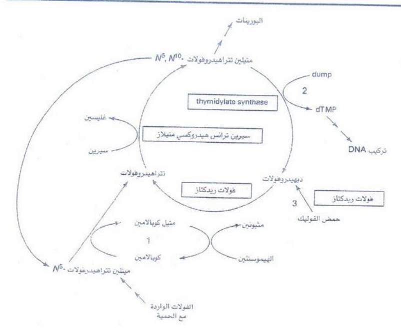
B. **الحرائك الفارماكولوجية:** ينتج الفيتامين B_{12} فقط من قبل الجراثيم، لا يتركب هذا الفيتامين من قبل العديد من خلايا المتعضيات. وهو يمتص من السبيل الهضمي بوجود العامل الداخلي الذي ينتج من قبل الخلايا الجدارية في المعدة. يختزن الفيتامين B_{12} في الكبد بمقادير كبيرة، يمتلك الشخص الطبيعي كفايته من هذا الفيتامين لمدة 5 سنوات. تنقل في البلازما من خلال ارتباطها بالترانسكوبولامين II. وهو عبارة عن بروتين سكري. عندما يعطى الفيتامين B_{12} حقناً فإن أي زيادة عن هذا البروتين الناقل الرابط يتم طرحها. الشكلان المتوافران من الفيتامين B_{12} هما: الـ cynocobalamin وhydroxycobalamin، يمتلكان حرائك فارماكولوجية متشابهة ولكن الهيدروكسي كوبولامين أكثر ثباتاً بارتباطه مع بروتينات البلاسما ويمتلك نصف عمر دوراني أطول.

C. **التأثيرات الفارماكوديناثية:** يعتبر الفيتامين B_{12} ضروري لنوعين من التفاعلات: تحول مثيل مالونيل ـ كوانزيم ـ A إلى سكسونيل كوانزيم ـ A، وتحول الهيموسيستئين إلى الميثيونين. إن التفاعل الثاني يرتبط مع استقلاب حمض الفوليك وتركيب دي أكس تيمدليت (dTMP: الشكل 33-2، التفاعل الثاني)، وهو طليعة مطلوبة لتركيب DNA. إن عوز الفيتامين B_{12} يؤدي إلى تراكم الفوليت على شكل N5- ميتل تتراهيدروفوليت، مما يؤدي لنضوب التتراهيدروفوليت ويبطء إنتاج الكريات الحمراء الدموية، يساعد إعطاء حمض الفوليك المرضى المصابين بعوز الفيتامين B_{12} يساعد على امتلاء مخازن التتراهيدروفوليت (الشكل 33-2، تفاعل 3) ويصحح فقر الدم بشكل جزئي أو تام. ولكن الوارد الخارجي من حمض الفوليك لا يصحح العيوب العصبية لعوز الفيتامين B_{12}.

D. **الاستعمال السريري والسمية:** يتوفر الفيتامين B_{12} على شكل هيدروكسي كوبولامين وسيانوكوبولامين وكلا الشكلان لهما تأثيرات متعادلة. يطبق هذا الفيتامين بشكل رئيس في معالجة فقر الدم الخبيث بشكل طبيعي وفقر الدم الناجم عن استئصال المعدة الجزئي. وبسبب كون فقر الدم بعوز الفيتامين B_{12} ينجم دائماً عن عدم كفاية الامتصاص. لذلك يجب أن تعطى المعالجة المعيضة بالفيتامين B_{12} عن طريق الحقن الخلالي لا يمتلك الفيتامين B_{12} تأثير سمي هام.

حمض الفوليك

A. **دور حمض الفوليك:** بشكل شبيهه بالفيتامين B_{12}، فإن حمض الفوليك ضروري للتركيب الطبيعي لـ DNA، ويتظاهر عوزه بفقر الدم ضخم الأرومات، إضافة لأن عوز حمض الفوليك أثناء الحمل يزيد من خطورة تشوهات الأنبوب العصبي عند الجنين.



الشكل 33-2: التفاعلات الأنزيمية التي تستعمل الـ Folate. يبدي القسم الأول التفاعل الذي يعتمد على الفيتامين B_{12} حيث يسمح لغالبية الـ Folates الواردة مع الحمية لتدخل مجمع (مخزن) تميم التتراهيدروفوليت (THF) وتصبح مصيدة للفيوليت «folate trap» في حالة عوز الفيتامين B_{12}. يبدي القسم الثاني حلقة dTMP. القسم الثالث يبدي سبيل دخول الفوليت إلى مجمع تميم التتراهيدروفوليت. الأسهم المضاعفة تشير إلى سبل يتوسط فيها أكثر مرحلة.

B. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص حمض الفوليك بشكل ثابت من الأنبوب الهضمي، ويختزن مقادير معتدلة منه في الجسم، لذلك فإن نقص الوارد الغذائي منه يؤدي لظهور فقر الدم خلال بضعة أشهر.

C. **التأثيرات الفارماكولوجية:** يتحول حمض الفوليك إلى تتراهيدروفوليت (THF) بتأثير آنزيم تتراهيدروفوليت ريدكتاز (الشكل 33-2، تفاعل 3). مجموعة واحدة من التفاعلات تعتبر هامة تشمل التتراهيدروفوليت وديهيديروفوليت لتشكل «حلقة dTMP» (الشكل 33-2، تفاعل 2)، الضروري لتركيب الـ DNA بسرعة، تكون ذات حساسية عالية لعوز حمض الفوليك. لهذا السبب فإن الأدوية المضادة لحمض الفوليك تكون مفيدة في معالجة الأخماج المختلفة والسرطانات.

D. **الاستعمال السريري والسمية:** غالباً ما ينجم عوز حمض الفوليك عن عدم كفاية الوارد مع الغذاء أو سوء الامتصاص. يعالج فقر الدم الناجم عن عوز حمض الفوليك بإعطاء حمض الفوليك عن طريق الفم. مستحضرات حمض الفوليك سوف تصحح أيضاً فقر الدم ولكنها لا تؤثر على العيوب العصبية الناجمة عن عوز الفيتامين B_{12}. لذلك يجب نفي وجود عوز الفيتامين B_{12} قبل اختيار حمض الفوليك كعامل علاجي وحيد في معالجة مريض مصاب بفقر الدم ضخم الأرومات. لا يتملك حمض الفوليك سمية مميزة.

عوامل النمو المكونة للدم

لقد تم غالباً كشف العديد جداً من الهرمونات التي تنظم تمايز ونضج الخلايا الجذعية ضمن نقي العظام. لقد حصلت أربعة من العوامل النمو الوعائية على الموافقة منFDA، انتجت من تاشب الـ DNA، للاستعمال في معالجة المرضى المصابين بعوز الخلية الدموية.

مهارة حفظية: طرق إدخال الدواء
(انظر الفصل 1)

إن جميع عوامل النمو المكونة للدم التاشبية التي تم الموافقة عليها تعطى عن طريق الحقن.

1. لماذا لا يمكن إعطاء عوامل النمو المكونة للدم عن طريق الفم؟
2. ما هي الطرق الثلاثة لإعطاء الدواء عن طريق الحقن؟ كيف يمكن مقارنة هذه الطرق اعتماداً على بدء ومدة التاثير الدواء وعلى خطورة التأثيرات غير المرغوبة.

أجوبة المهارة الحفظية تظهر في آخر هذا الفصل.

A. **ال Erythropoiefin:** ينتج الارثيروبيوتين من الكلية، إن نقص إنتاجه مسؤولاً عن فقر الدم في سياق القصور الكلوي. من خلال تفعيل مستقبلات نوعية في الخلايا سليفة الحمراء في نقي العظام. ينبه الارثيروبيوتين إنتاج كريات الدم الحمراء ويزيد من تحررها من نقي العظام. يستعمل الارثيروبيوتين بشكل روتيني في حالات فقر الدم عند مرضى قصور الكلية وأحياناً يكون فعالاً عند مرضى الأشكال الأخرى من فقر الدم، مثل اضطرابات نقي العظام الأساسي أو فقر الدم التالي للمعالجة الكيميائية للسرطان أو المعالجة بال zidovudine. وزرع نقي العظام، الإيدز أو السرطان. إن سمية الارثيروبيوتين قليلة وعادة تنجم عن زيادة مفرطة من الهيماتوكريت.

B. **عوامل النمو النقية Myeloid growth factors:** Filgrastim (العامل المنبه لمستعمرة المحببات: G-CSF) وsargramastim (عامل النمو المنبه لمستعمرة المحببات والبالعات: GM-CSF)، تنبه هذه العوامل إنتاج ووظيفة العدلات. أيضاً تنبه ال GM-CSF إنتاج خلايا سليفة النقي وخلايا السليفة العرطلة. إن ال G-CSF وبشكل أقل GM-CSF تحرك الخلايا الجذعية المولدة للدم فمثلاً تزيد من تركيزها في الدم المحيطي.

يستعمل كلاً من عاملي النمو في تسريع استعادة العدلات بعد المعالجة الكيميائية للسرطان وفي معالجة الأشكال الأخرى من نقص العدلات الثانوي والبدئي (مثل فقر الدم اللا مصنع، نقص العدلات الخلقي). عندما تعطى للمرضى مباشرة بعد زرع الخلية الذاتي، فإن ال G-CSF ينقص من زمن الزرع ومن مدة نقص العدلات. تستعمل ال G-CSF لتحريك خلايا الدم الجذعية المحيطية (PBSCs) للتحضير لزرع الخلية الجذعية الذاتي أو المتغاير وراثياً. إن سمية G-CSF قليلة، على الرغم من أن الدواء قد يسبب أحياناً ألم عظمي.قد يسبب ال GM-CSF تأثيرات أكثر شدة تضم الحمى، آلام مفصلية وازدياد أوعية شعرية مع وذمة، والتفاعلات التحسسية نادرة.

C. **عوامل نمو الخلية العرطلة Megakaryocyte growthfactors:** ال Oprelvekin (انترلوكين -11:11-IL) والثرومبوبيوتين ينبهان الخلايا البدئية السليفة المرطلة ويزيدان من عدد الصفيحات في الدوران المحيطي. تستعمل IL-11 في معالجة المرضى الذي لديهم حوادث سابقة من نقص الصفيحات بعد إعطاءهم كورس علاجي كيميائي للسرطان، حيث تنقص الحاجة لنقل الصفيحات عند مثل هؤلاء المرضى. التأثيرات غير المرغوبة الأكثر شيوعاً لل IL-11 هي التعب، الصداع، الدوخة واحتباس السوائل. تأثيرات Thrombopoietin يبدو أنها متشابهة مع ال IL-11.

D. **عوامل نمو أخرى مولدة للدم:** تشمل عوامل النمو الأخرى العامل المنبه لمستعمرة الوحيدة (M-CSF)، عامل الخلية الجذعية (SCF) والانترلوكين -3، 6، 9. يمتلك كلاً من SCF والانترلوكين -3 التأثيرات الأكبر على خط الخلايا السليفة، التي تشمل الخلية الحمراء، المحببات، الوحيدات البالعات، الخلايا عرطلة، الحمضات والأسسات.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. ويجب معرفة المتغايرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الأدوية الرئيسة	المتغايرة	عوامل أخرى هامة
مستحضرات الحديد الفموي	Ferrous sufate		Ferrous gluconate, ferrous fumarate
مستحضرات الحديد حقناً خلالياً	Iron dextran		
الفيتامين B_{12}	Cyanocobalamin	Hydroxycobalamin	
الفولات folates	Folic acid		
عامل الكرية الحمراء	Erythropoietin (epoetin alfa)		
عوامل النمو النقية	Filgrastim (G-CSF)	Sargramostim (GM-CSF)	
عوامل الخلية العرطلة	Oprelvekin Cinterleukin-11, IL-11	Thrombopoietin	

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواباً واحداً فقط أو متممة للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات (1-4): امرأة حامل عمرها 23 عاماً، أحيلت إلى طبيب النسائية لتقييم حالة فقر الدم، إنها في الشهر الرابع من الحمل وليس لديها قصة فقر دم سابقة، جدها مصاب بفقر الدم الخبيث. الهيموغلوبين لديها 10 غ/دل (طبيعي 12–16 غ/دل).

1. إذا كانت هذه المرأة مصابة بفقر دم كبير الكريات مع ازدياد تركيز الترانسفيرين وتركيز الفيتامين B_{12} المصلي طبيعي، فإن السبب الأكثر احتمالاً لفقر الدم هو عوز:
   (A) Cobalamin
   (B) Erytheo poiethin
   (C) Folic acid
   (D) العامل الداخلي
   (E) Iron
2. إذا كانت هذه المريضة لديها العوز التي حدد في السؤال الأول، فإن رضيعها سوف يكون لديه خطورة أعلى من الطبيعي للإصابة بـ:
   (A) تشوه الأنبوب العصبي
   (B) شذوذ قلبي
   (C) نقص عدلات خلقي
   (D) أذية كلوية
   (E) تشوه اطراف
3. تشير البيانات المخبرية لمريضتك الحامل بأنها غير مصابة بفقر دم كبير الكريات ولكن بدل ذلك كان لديها فقر دم صغير الكريات نموذجي. إن المعالجة المثالية لفقر الدم عادي الخلايا أو صغير الخلايا المرافق للحمل هو استخدام:
   (A) حمية غنية بالألياف
   (B) حقن الارثيروبيوتين
   (C) أقراص سلفات الحديد
   (D) مستحضرات حمض الفوليك
   (E) حقن الهيدروكس كوبالامين
4. إذا كان لدى المريضة طفل في المنزل وهي تتناول مستحضرات حاوية للحديد ما قبل الولادة، يجب تحذيرها بأن تحاول جهدها في حفظ تلك الحبوب بعيدة عن متناول الطفل. تشمل السمية الحادة بالحديد عادة:
   (A) وذمة، ارتفاع ضغط، ونزف دماغي
   (B) فرط حرارة، هذيان وسبات
   (C) هبوط ضغط، اضطراب نظم قلبي واختلاجات
   (D) التهاب معدة وأمعاء نخري، صدمة وحماض استقلابي
   (E) أذية كبدية شديدة، التهاب دماغي، وسبات
5. يتركب مخزن الحديد في الخلايا المخاطية للأمعاء من:

(A) Ferritin
(B) العامل الداخلي
(C) Oprelvekin
(D) Transcobalamin II
(E) Transferrin

6. أي من الآتي أكثر حاجة لطفل عمره 5 سنوات مصاب بقصور كلية مزمن؟
(A) الارثيروبيوتين
(B) G-CSF
(C) الانترلوكين -11
(D) عامل الخلية الجذعية
(E) ثرومبوبيوتين

7. فيما يتعلق بالـ G-CSF وGM-CSF:
(A) تمتلك جاهزية حيوية فموية أكبر
(B) أكثر احتمالاً أن تسبب نقص صفيحات
(C) أكثر احتمالاً أن تسبب تفاعل تحسسي
(D) من المحتمل أن تقي من الحميات الناجمة عن نقص العدلات
(E) تنبه إنتاج أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية المولدة للدم

8. إن نتيجة عوز الفيتامين B12 هو تراكم عامل كيميائي هام.
(A) Erythropoietin
(B) dTMP
(C) Folic Acid
(D) N^5-methyltetrahydrofolate
(E) Tetrahydrofolate

العبارات 9-10: امرأة عمرها 53 عاماً، بعد خضوعها لجراحة سرطان ثدي تم التخطيط لإعطاءها أربع كورسات معالجة كيميائية للسرطان. تعطى هذه الكورسات كل 3-5 أسبوع. اختلط الكورس الأول بنقص صفيحات دموية شديد محرض بالمعالجة الكيميائية.

9. خلال الكورس الثاني من المعالجة الكيميائية، من المناسب معالجة هذه المريضة بـ:
(A) Erythropoietin
(B) G-CSF
(C) Interleukin-11
(D) Stem cell factor
(E) Vitamin B12

10. بعد عشرين شهراً من انتهاء المعالجة الكيميائية، حدث نكس في سرطان الثدي. السرطان لم يعد يستجيب على المعالجة الكيميائية القياسية، اتخذ القرار بإعطاء جرعة عالية كيميائية تتبع بزرع خلية جذعية ذاتي. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تستعمل لتحريك الخلايا الجذعية المحيطية الدموية التي تحتاجها هذه المريضة لزرع الخلية الجذعية الذاتي؟
(A) Erythropoietin
(B) G-CSF
(C) Interleukin-11
(D) العامل الداخلي
(E) Thrombopoietin

الأجوبة

1. إن عوز حمض الفوليك أو الفيتامين B_{12} من الأسباب الأكثر شيوعاً لفقر الدم ضخم الأرومات. إذا كان لدى مستوى الفيتامين B_{12} المصلي طبيعي عند هذه المريضة فإن عوز حمض الفوليك هو الأكثر احتمالاً أن يكون السبب في فقر الدم. الجواب (C).
2. يترافق عوز حمض الفوليك خلال الحمل المبكر مع ازدياد تشوه الأنبوب العصبي. في الـ USA، يتم إعطاء القمح والحبوب مع حمض الفوليك لإنقاص حدوث تشوهات الأنبوب العصبي. الجواب (A).
3. يترافق فقر الدم خلال الحمل حيث يكون فقر الدم صغير الكريات بعوز الحديد، في هذه الحالة، يستطب فقط إعطاء مستحضر الحديد فموياً. الجواب (C).
4. يسبب غالباً الانسمام الحاد بالحديد أذية معدية معوية نتيجة للتأثيرات التسحجية المباشرة، الصدمة نتيجة

فقد السوائل من السبيل الهضمي، وحماض استقلابي نتيجة سوء الوظيفة الخلوية. الجواب (D).

5. إن الحديد المختزن في الخلايا المخاطية المعوية والجملة الشبكية البطانية يكون مرتبطاً مع الفيرتين. الجواب (A).

6. تنتج الكلية الارثيروبيوتين، يحتاج المريض المصاب بقصور الكلية المزمن غالباً الارثيروبيوتين خارجي المنشأ لتفادي فقر الدم الزمن. الجواب (A).

7. يمتلك GM-CSF فعالية بيولوجية واسعة أكثر من G-CSF، فهو ينبه باكراً الخلايا الجذعية النقية وبالإضافة إلى تنبه الخلايا التي سوف تصبح عدلات. الجواب (E).

8. إن تحول N^5- ميتل تتراهيدروفوليت إلى الميتل تتراهيدروفوليت يحتاج إلى الكوبولامين (فيتامين B_{12}). في حال عوز فيتامين B_{12} يتراكم N^5- ميتل تتراهيدروفوليت، وعلى العكس من ذلك ينضب ديهيدروفوليت، تتراهيدروفوليت وdTMP. الجواب (D).

9. ينبه الانترلوكن -11 إنتاج الصفيحات الدموية وينقص عدد الصفيحات الدموية المطلوب نقلها لدى المريضة الخاضعين لمعالجة مثبطة لنقي العظام من أجل السرطان. الجواب (C).

10. يعتمد نجاح الزرع الخلايا الجذعية الدموية المحيطية على إعطاء عدد كافٍ من الخلايا الجذعية المولدة للدم. إعطاء الـ G-CSF للتبرع (في حال الزرع الذاتي، المريض أيضاً سوف يكون الآخذ للزرعة) يزيد بشكل كبير من عدد الخلايا الجذعية المولدة للدم المجموعة من دم المعطي والمتوفرة لإجراء الزرع. الجواب (B).

جواب المهارة الحفظية: طرق إدخال الدواء

(انظر الفصل 1)

1. إن جميع عوامل النمو المولدة للدم هي بروتينات ذات وزن جزيئي أكبر من 15.000. بشكل يشبه الأدوية البروتينية، فإنه لا يمكن إدخال عوامل النمو من طريق الفم لأن جاهزيتها الحيوية ضئيلة. حيث تتخرب الروابط الببتيدية بالحمض المعدي والأنزيمات الهاضمة.

2. تعطى الحقن من طريق الوريد، ضمن العضل وتحت الجلد، يقدم طريق الوريد بدء تأثير سريع للدواء وقصيرة مدة التأثير. وذلك لأن طريق الوريد يعطي مستويات دموية عالية، يعتبر هذا الطريق أكثر خطورة في الوصول إلى سمية دوائية معتمدة على التركيز. الحقن ضمن العضل يمتلك بدء تأثير أسرع من طريق تحت الجلد، ويمكن إعطاء كميات أكبر من السوائل المحقونة، بسبب أن الحواجز الحامية يمكن أن تزول أو يحدث تلوث بالإبرة أو أنبوب الحقن المستعمل لحقن الدواء، فإن هذه الطريق الثلاثة تحمل خطورة الإنتان أكثر من طريق الإدخال الفموي.

34 الأدوية المستعملة في اضطراب تخثر الدم

الأهداف

يجب ان تكون قادراً على:

- تدوين ثلاثة مجموعات رئيسة من الأدوية المضادة للتخثر ومقارنة استعمالاتها في الخثار الوريدي والشرياني.
- تسمية أربعة أنواع من مضادات التخثر ووصف آليات تأثيرها.
- شرح لماذا بدء تأثير الورفارين نسبياً بطيئاً.
- مقارنة مضادات التخثر الفموي الهيبارين القياس والهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض من حيث الحرائك الفارماكولوجية وآليات التأثير والسمية.
- إعطاء عدة أمثلة عن التداخلات الدوائية للوفارين على مستويات الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكودينمائية.
- دون ثلاث من الأدوية المختلفة المستعملة في اضطرابات زيادة النزف.

تسمل التعاريف التالية

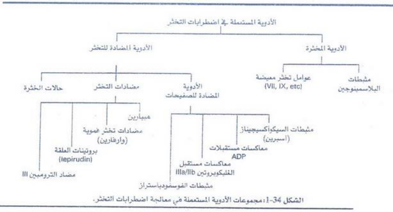
الجدول 34-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
مضاد الثرومبين III Antithrombim III	بروتين مضاد للتخثر داخلي المنشأ يعطل بشكل غير عكوس الثرومبين والعامل العاشر
شلال التخثر Clotting Cascade	جملة ركائز وأنزيمات الـ serine protoares في البلاسما والنسيج تسبب تشكل سريع جداً لعوامل التخثر لتقي من فقدان الدم عند حدوث أذية وعائية
السبيل الخارجي	عوامل نسيجية ذات أهمية في إطلاق عملية التخثر
غليكوبروتين IIb/IIIa	مركب بروتيني كبير يتوضع على سطح الصفيحات الدموية. عندما يتفعل بارتباطه بالفيبرين أو بروابط أخرى عديدة يعمل على تراص الصفيحات
السبيل الداخلي	عوامل في البلاسما تتفعل من أجل تخثر الدم مثل II, X, IX, VII
الهيبارين دون الوزن الجزيئي المنخفض LMWHS	هيبارينات ذات وزن جزيئي منخفض وهي مستحضرات لأجزاء الهيبارين وزنها الجزيئي 200–5000 الهيبارين النظامي وزنة يتراوح بين 5000–30.000
زمن الثرومبوبلاستين الجزيئي (PTT)	فحص مخبري يستعمل لمراقبة التأثير المضاد للتخثر للهيبارين النظامي، يطول عندما يكون تأثير الدواء كافياً
زمن البروترومبين (PT)	فحص مخبري يستعمل لمراقبة التأثير المضاد للتخثر للورفارين. يطول عندما يكون تأثير الدواء كافياً

المفاهيم

تتبع الأدوية المستعملة في اضطرابات النزف والتخثر في مجموعتين رئيستين: (1) أدوية تستعمل عند المرضى ذوي الخطورة من انسداد الأوعية لتنقص من التخثر أو عكر خثرة متشكلة مسبقا، و(2) الأدوية المستعملة لتزيد من تخثر الدم عند مرضى عوز التخثر (الشكل 34-1). جميع هذه الأدوية تؤثر على نقطة ما في عملية التخثر أو شلال التخثر. (كما يظهر الشكل 34-1)، سلسلة خطوات تفعيلية أنزيمية التي تنشأ ضمن الدم نفسه (الجهاز الداخلي) أو في الأنسجة (الجهاز الخارجي).

تستعمل الأدوية المضادة للتخثر في معالجة احتشاء العضلة القلبية والتلازمات الإكليلية الأخرى، الرجفان الأذيني والسكتة الدماغية بنقص التروية، وخثار الوريدي العميق (DVT). إن الأدوية المضادة للتخثر والحالة للخثرة هي علاج فعال لكل من الخثار الوريدي والشرياني. الأدوية المضادة للصفيحات تستعمل بشكل رئيس لمعالجة الأمراض الشريانية.



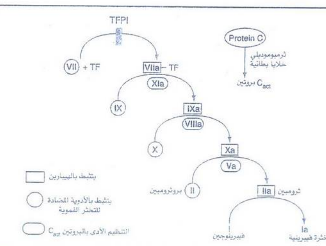
الشكل 34-1: مجموعات الأدوية المستعملة في معالجة اضطرابات التخثر.

مضادات التخثر

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** تنقص مضادات التخثر من تشكل الخثرات الفبيرينية. يتوفر نوعان رئيسان من مضادات التخثر: الهيبارين ومشتقاته، والذي يجب أن يستعمل حقناً خلالياً، والمشتقات الكومارينية الفعالة فموياً (مثل الـ Warfarin). تختلف هاتين المجموعتين من حيث الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكودينمائية (جدول 34-2). ويتوفر أثنان من البروتينات المضادة للتخثر الأخرى هما: **Lepirudin**، شكل متأشب من الـ Hiradin، وهو بروتين موجود في لعاب العلقة، ومضاد الترومبين III الإنساني **Human antithrombin III** مستحضر تجاري لمضاد تخثر بشري داخلي المنشأ.

B. **الهيبارين:**

1. **التركيب الكيميائي:** الهيبارين هو مماكب عديد السكاريدي الكبريتي كبير الجزيئة يحصل عليه من مصادر حيوانية.



الشكل 34-2: نموذج من التخثر الدوائي يبين شلال التخثر الداخلي. الجهاز الخارجي ينبه بالعامل النسيجي (TF) الذي يعتبر هاماً للمحافظة على سرعة شلال التخثر بالطريق الداخلي.

الجدول 34-2: خصائص الهيبارين والورفارين.

الخصائص	الهيبارينات	الوفارين
البنية	مماكبات كبيرة، حمضية	جزيئة منحلة بالدسم صغيرة
طريق الإدخال	حقناً خلالياً	فموياً
مكان التأثير	الدم	الكبد
بدء التأثير	سريع (ثواني)	بطئ، مرتبط بأنصاف أعمار العوامل المعاضة.
آلية التأثير	تفعل مضاد الثرومبين III	يضعف تركيب العوامل X, IX, VII, II
المراقبة	aPTT من أجل الهيبارين القياسية لكن ليس من أجل LMWH	PT
الترياق	البروتامين (الهيبارين النظامي ولكن ليس لل LMWH)	الفيتامين K والبلاسما.
الاستعمال	غالباً للحالات الحادة لمدى أيام	غالباً لحالات المزمنة لمدة أسابيع إلى أشهر
استعمال خلال الحمل	نعم	لا

كل مجموعة تحتوي على جزيئات ذات حجوم مختلفة مع معدل جزيئي يتراوح 15000-20.000. الهيبارين شديد الحموضة ويمكن تعديله بالجزئيات القلوية (مثل البروتامين **protamine**). يجب إعطاء الهيبارين حقناً خلالياً (وريدياً أو تحت الجلد). يتفادى إعطاءه العضلي بسبب خطورة تشكل ورم دموي.

لقد طورت هيبارينات ذات وزن جزيئي منخفض (LMW)، مثل (enoxaprin) وزنها الجزيئي ما بين 2000-6000. وهي ذات جاهزية حيوية أكبر ومدة تاثيره أطول من الهيبارين النظامي، لذلك يمكن إعطاء جرعات أقل تواتراً مثلاً مرة او مرتين في اليوم وهي تعطى تحت الجلد. Danaparoid هو عبارة عن هيبارن heparan يختلف كيميائياً عن الهيبارين (لا يوجد تحسس متصالب) ويمكن إعطاءه وريدياً وتحت الجلد.

2. **الآلية والتأثيرات:** يرتبط الهيبارين النظامي بمضاد الثرومبين الداخلي ويفعلة (AT III). يرتبط المركب هيبارين -AT III مع الترومبين غير الفعال (العامل الثاني الفعّال) ومع عوامل أخرى متعددة، خاصة العامل العاشر (X). بوجود الهيبارين، ينشط مضاد الترومبين III عوامل التخثر بنسبة 100 مرة أسرع من غياب الهيبارين. إن الجرعات المنخفضة من الهيبارين تقلف الخلايا البطانية للأوعية الدموية وتنقص من فعالية عناصر التخثر لهذه الخلايا، ولأنه فقط يؤثر على مركبات الدم الجاهزة فإن الهيبارين أيضاً فعّالاً في الزجاج. غالباً بشكل مباشر. يراقب تأثير الهيبارين بقياس زمن الترومبوبلاستين الجزئي كفحص مخبري (aPTT, PTT).

الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض تشبه الهيبارين القياسي، ترتبط بمضاد الترومبين III وهذا المركب يمتلك التاثير المثبط نفسه على العامل العاشر (X) كما هو حال مركب هيبارين نظامي. مضاد ترومبين III. ولكن السلسلة القصيرة لمركب هيبارين. مضاد ترومبين III تمتلك تأثيرات أقل على الترومبين. إن اختيار aPTT ليس موثوقاً لقياس التأثير المضاد للتخثر لل LMWHS، وهذه مشكلة فعلية خاصة عند مرضى قصور الكلية حيث تنقص تصفية الدواء. ال Lepirudin هو مثبط ترومبين قوي التاثير واصطفائي حيث يعطل الترومبين في الخثرة قيد التشكل. هذا الدواء خال من التأثيرات على الصفيحات الدموية. الخثرة قيد التشكل. هذا الدواء خال نسبياً من التأثيرات على الصفيحات الدموية.

3. **الاستعمال السريري:** بسبب تأثيره السريع: يستعمل الهيبارين عندما يراد فعل مضاد للتخثر مباشر مبكر (مثل عند بدء المعالجة). الاستعمالات الشائعة تشمل الخثار الوريدي العميق (DVT)، الصمة الرئوية، واحتشاء العضلة القلبية الحاد. يستعمل الهيبارين في حالات الخثرة لإعادة التوعية الدموية (revasularization) ومشاركة مع مثبطات غليلوبروتين IIIa/IIb خلال تصوير الأوعية الإكليلية الظليل ووضع الشبكات الإكليلية. وبسبب كون الدواء لا يعبر المشيمة، فهو الدواء المفضل كمضاد للتخثر الذي يجب استعماله عند الحامل. يمتلك LMWH تطبيقات سريرية متشابهة.

يستعمل Lepirudin في معالجة المرضى المصابين بالخثار ونقص الصفيحات كنتيجة تفاعل بتوسط الأضداد تجاه الهيبارين (انظر أدناه). يستعمل مضاد الترومبين في معالجة المرضى الذين بحاجة لمضاد تخثر ولكن لديهم مقاومة تجاه الهيبارين بسبب عوز وراثي في مضاد الترومين III وكذلك في بعض حالات عوز مضاد الترومبين المكتسب (مثل التخثر داخل الأوعية المنتشر: DIC).

4. **السمية:** التأهب النزف هو التاثير غير المرغوب الأكثر شيوعاً لكل من الهيبارين النظامي وLMWH وربما يؤهب للسكتة النزفية. قد يحدث تأثيرات تساندية مع الأدوية المضادة للتخثر الأخرى. يحدث الهيبارين النظامي نقص صفيحات عارض معتدل الشدة في العديد من المرضى، وقد يصاب نسبة مئوية قليلة من المرضى بنقص صفيحات شديد وخثار دموي وذلك ينتج عن تشكل أضداد ترتبط مع مركب الهيبارين

والعامل الصفيحي الرابع. إن الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض والـ danaparoid أقل احتمالاً أن تحدث نقص صفيحات بتوسط مناعي. قد يترافق الاستعمال الزمن للهيبارين النظامي بتخلخل عظام.

C. مضادات التخثر الكومارينية:

1. **البنية الكيميائية والحرائك الفارماكولوجية:** إن مضادات التخثر الكومارينية (مثالها **Warfarin**) هي جزيئات صغيرة منحلة بالدسم تمتص بشكل ثابت بعد إعطاءها من طريق الفم. تعبر الحاجز المشيمي بثبات وهي خطرة التأثير على الأجنة. يرتبط الـ Warfarin بشدة ببروتينات البلاسمية (>99٪)، وإطراحه يعتمد على الاستقلاب الكبدي بالسيتوكروم P450.
2. **آلية التأثير والتأثيرات:** تتداخل الكومارينات مع التغيرات الطبيعية لعوامل التخثر التي تتم في الكبد، حيث تعتمد هذه العملية على الفيتامين K. تشمل العوامل المعتمدة على الفيتامين K: الترومبين، X, IX, VII, II. وبسبب كون هذه العوامل ذات أنصاف أعمار ما بين 8–60 ساعة في البلاسما، لذلك يشاهد التأثير المضاد للتخثر فقط بعد مضي الوقت الكافي لهذا العوامل الطبيعية حتى يتم اطراحها. يمكن معاكسة تأثير الـ Warfarin بإعطاء الفيتامين K، ولكن الشفاء يحتاج تركيب جديد لعوامل التخثر الطبيعية وهي لذلك بطيئة (6–24 ساعة). يمكن أن تتم المعاكسة بشكل أسرع بنقل البلاسما الطازجة أو المجمدة التي تحتوي عوامل التخثر الطبيعية. يراقب تأثير الـ Warfarin بقياس زمن البروثرومبين (PT).
3. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ Warfarin كمضاد وتخثر مزمن في كل الحالات السريرية الموصوفة أعلاه لاستعمال الهيبارين ما عدا النساء الحوامل.
4. **السمية:** النزف هو التأثير غير المرغوب الأكثر أهمية لـ Warfarin. قد يحدث خلال المعالجة المبكرة فترة من فرط التخثر يليها تخثر وعائي جلدي، وذلك ناجم عن عوز البروتين C (مضاد تخثر معتمد على الفيتامين K داخلي المنشأ، ذو نصف عمر قصير نسبياً). قد يسبب الـ Warfarin تشوهات عظمية ونزف خلال التطور الجنيني لذلك فهو مضاد استطباب عند الحوامل.

بسبب كون الـ Warfarin ذو هامش علاجي ضيق، فإن التداخلات الدوائية تعتبر من الاهتمامات الرئيسة لهذا الدواء، تزيد الأدوية المحرضة للسيتركروم P450 (مثل الباربيتورات، كاربامازيبن، فينيتوئين) من تصفية الـ Warfarin وتنقص من تأثيره المضاد للتخثر للجرعة المعطاة. تنقص مثبطات السيتوكروم P450 (مثل الاميودارون، سيمتدين، ديسلفيرام، من تصفية الـ Warfarin وتزيد من تأثيره المضاد للتخثرة للجرعة المعطاة.

مهارة حفظية: معالجة الرجفان الأذيني
(انظر الفصل 13 و 14)

يأخذ المرضى المصابين بالرجفان الأذيني المزمن. هو اضطراب نظم قلبي فوق بطيني شائع. بشكل روتيني الـ Warfarin للوقاية من تخثر الدم في الأذينة ذات التقلص الضعيف ولإنقاص خطورة الانصمام الخثري على مستوى الدماغ أو الأنسجة الأخرى. يعالج مثل هؤلاء المرضى أيضاً بأدوية مضادة لاضطراب النظم القلبي. إن الأهداف الرئيسة للمعالجة المضادة لاضطراب النظم القلبي هو إبطاء النظم الأذيني وأكثر أهمية السيطرة على النظم البطيني.

1. ما هي الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي الأكثر ملاءمة في معالجة الرجفان الأذيني المزمن؟
2. هل يوجد أي من الأدوية ذات تداخل دوائي هام مع الـ Warfarin؟

جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل

الأدوية المضادة للصفيحات

يلعب تراص الصفيحات الدموية دوراً هاماً في عملية التخثر وهو ذو أهمية خاصة في الخثرات المتشكلة في الدوران الشرياني. يعتقد أن الصفيحات ذات أهمية خاصة في الانسداد الشرياني الدماغي والإكليلي. يتسهل تراص الصفيحات بالترومبوكسان، الادينوزين ثنائي الفوسفات (ADP)، والفيبرين، السيروتونين ومواد أخرى. يثبط البروستاسكلين وازدياد الـ cAMP داخل الخلية من تراص الصفيحات.

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** تشمل الأدوية المضادة للصفيحات الـ **aspirin** ومضادات الالتهاب غير الستروئيدية الأخرى (NSAIDS), **dipyridamol** ومثبطات مستقبلات الـ ADP (**clopidogrel** و **ticlopidine**) ومثبطات مستقبل الغليكوبروتين IIIa/IIb (**abcixmab**، **tirofiban**، و**eptifibatide**). تزيد هذه الأدوية زمن النزف وهو اختبار يستعمل لمراقبة تأثيراتها.

B. **آلية التأثير:** يثبط الأسبرين ومضادات الالتهاب غير ستروئيدية الأخر تركيب الترومبوكسان وذلك بحصر أنزيم السيكلوآكسيجيناز. إن الـ A_2 thromboxane هو منبه قوي لتراص الصفيحات. إن الأسبرين ذو تأثير خاص بسبب كونه يثبط الأنزيم بشكل غير عكوس. بالتالي تصبح الصفيحات غير قادرة على تركيب بروتين جديد، لذلك يستمر التأثير المثبط للأسبرين حتى تشكل صفيحات جديدة (عدة أيام). تسبب مضادات الالتهاب الأخرى تأثير مضاد للصفيحات أقل ديمومة (ساعات).

تشمل آلية تأثير الـ Ticlopidine والـ Clopidogrel تثبيط غير عكوس لمستقبل الـ ADP وبالتالي تثبيط تراص الصفيحات بتوسط الـ ADP. إن abcxiimab هو ضد وحيد المستعمرة يثبط بشكل عكوس ارتباط الفيبرين والروابط الأخرى مع المستقبل الصفيحي الـ GP IIb/IIIa، وهذا المستقبل عبارة عن بروتين موجود على سطح الخلية يتوسط ارتباط الصفيحات العارض. تحصر الـ Epifibatide والـ tirofiban أيضاً بشكل عكوس مستقبل الـ GP IIb/IIIa.

آلية تأثير dipyridamale ليس مفهوم بشكل جيد، ولكن قد يزيد الدواء من الـ cAMP في الصفيحات عن طريق تثبيط الفوسفوديابستراز.

C. **الاستعمال السريري:** يستعمل الأسبرين للوقاية عند الأشخاص المصابين بالاحتشاءات الذين لديهم واحد أو أكثر من الاحتشاءات وربما ينقص أيضاً من تواتر الاحتشاءات الأولى. يستعمل الدواء بشكل واسع للوقاية من حوادث نقص التروية الدماغية العارضة (TIAs)، السكتة الدماغية بنقص التروية، الحوادث الخثرية الأخرى.

الـ Clopidogrel والـ Ticlopidine ذو فعالية في الوقاية من حوادث نقص التروية الدماغية والسكتات الدماغية بنقص التروية، خاصة عند المرضى الذي لا يستطيعون تحمل الأسبرين. تقي هذه الأدوية من الخثار الدموي عند المرضى الذي أجري لهم حديثاً مجازات إكليلية.

مثبطات الـ GP IIb/IIIa تقي من عود التضيق بعد تصوير الأوعية الإكليلية وتستعمل في المتلازمات الإكليلية الحادة (مثل خناق الصدر غير المستقر، احتشاء العضلة القلبية بدون موجة -Q).

D. **السمية:** الأسبرين والأدوية الأخرى من NSAIDs تسبب تأثيرات هضمية وعصبية مركزية (انظر الفصل 35). تعزز جميع مضادات الصفيحات من تأثيرات العوامل المضادة للتخثر الأخرى. يسبب الـ Ticlopidine النزف بنسبة 5٪ عند المرضى ونقص عدلات شديد بحوالي 1٪. إن Clopidogrel قد يكون أقل سمية دموية. تشمل التاثيرات السمية الرئيسة لا GP IIb/IIIa النزف واستعمالها الزمن يؤهب لنقص الصفيحات.

العوامل الحالة للخثرة

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** (جدول 34-3) من الأدوية المتوفرة الحالية للخثرة الـ aitepalteplase والـ reteplase (أشكال من البلاسمينوجين المفعل النسيجي:t-PA) streptokinase, urokinase, anistreplase, جميعها تعطى وريدياً.

B. **آلية التأثير:** إن البلاسمين هو الأنزيم الحال للفيبرين داخلي المنشأ طبيعي، منحل يعمل على شطر الفيبرين إلى أجزاء، يعزز البلاسمين تحطم وحل الخثرات (شكل 34-3). تحفز الأنزيمات الحالة للخثرة تفعيل الطليعة غير الفعّالة البلاسمينوجين إلى بلاسمين.

1. **البلاسمينوجين الفعال النسيجي (t-PA):** هو بروتين بشري كبير يحول مباشرة الفيبرين المرتبط بالبلاسمينوجين إلى بلاسمين (الشكل 34-3). بشكل نظري. هذه الاصطفائية للبلاسمينوجين المرتبط مسبقاً مع الفيبرين (كخثرة) سوف ينتج عنها صطفائية أكبر وخطورة نزفية عفوية أقل. يبدو بالواقع أن الـ t-PAs محدودة تماماً. الـ altepiase هو مفعل بلاسمينوجين بشري طبيعي. الـ reteplase هو شكل تحولي من t-PA البشري ذو تأثيرات متشابهات ولكن أسرع قليلاً من بدء التأثير ومدة تأثيره أطول.
2. الـ **Urokinase:** مستخلص من خلايا الكلية البشرية المزروعة. يشبه الـ t-PA، يؤثر مباشرة فيتحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين.
3. الـ **Streptokinase:** يحصل عليه من الزورع الجرثومية، فهو ليس أنزيم. يشكل مركب مع البلاسمينوجين. يحفز هذا المركب تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين.
4. الـ **Anistrepiase:** مركب مفعل للبلاسمينوجين. ستربتوكيناز أنيزوليت (APSAC) هو طليعة دواء، تماه مجموعة الإينوزول في الحياة (ببطء وبعملية عفوية)، يتحرر الستربتوكيناز. بلاسمينوجين الفعّال ويحول

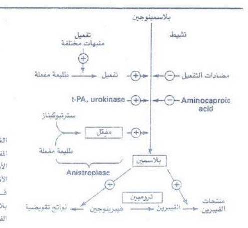
جدول 34-3: خصائص الأنزيمات الحالة للخثرة

اسم العامل	المصدر	مدة التأثير	توصيات
Alteplase Reteplase	بروتين بشري متاشب	2–10 دقيقة	يفعل بلاسمينوجين نسيجي فعّال (t-PA)، يحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين. تسريب وريدي (altepalase) أو جرعات مفردة (reteplase). غالي الثمن، وreteplase ذو مدة تأثير أطول من الـ alteplase.
Anistreplase	طليعة دواء، ستريتوكيناز مع بلاسمينوجين بشري متاشب	1–2 ساعة	يحرر الستروبتوكيناز بلاسمينوجين الفعّال ببطء، يعطى على شكل جرعات مفردة وهو ذو مدة تأثير طويلة
Streptokinase	منتج جرثومي	20–25 دقيقة	يرتبط الستريتوكيناز مع البلاسمينوجين، هذه المشاركة تفعل تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين، مطلوب إعطاء تسريب وريدي. أرخص ثمناً
Urokinase	زرع خلية الكلية البشري	< 20 دقيقة	يفعّل البلاسمينوجين الفعّال

البلاسمينوجين الداخلي إلى بلاسمين. يعطي هذا التحرر البطيء بنصف عمر حيوي طويل نسبياً للدواء.

C. **الاستعمال السريري:** إن التطبيق السريري الرئيس للعوامل الحالة للخثرة هو المعالجة الإسعافية للخثار الشرياني الإكليلي. في الحالات المثالية (مثل المعالجة ضمن 1–4 ساعات) قد تسبب هذه العوامل عودة فتح الوعاء المسدود. إن الاستعمال المبكر جداً (خلال الساعات الثلاثة الأولى من الأعراض) للـ t-PA عند مرضى السكتة بنقص التروية يبدو أنها تؤدي إلى تحسن سريري هام. يجب أن يستثنى وجود نزف دماغي قبل هذا الاستعمال. تستعمل حالات الخثرة أيضاً في الأنصمام الرئوي المتعدد.

D. **السمية:** إن النزف هو الخطورة الأكثر أهمية وله نفس تواتر الحدوث لجميع هذه الأدوية. النزف الدماغي هو التظاهرة الأكثر خطورة. يحرض الستروبتوكيناز وهو بروتين جرثومي على تشكل أضداد وفقدان الفعالية أو حتى تحريض تفاعلات تحسسية بالمعالجات التالية. قد يحمل المرضى الذي أصيبوا بإنتان بالعقديات أضداداً لهذا الدواء. لا تحدث هذه المشكلة باستعمال الـ Urokinase والـ t-PA لأنها من البروتينات البشرية، ولكنها (مع anistreplase) من المواد الغالية الثمن أكثر من الستربتوكيناز وليست أكثر فعالية.



الشكل 34-3: مخطط الجملة الحالة للفيبرين. الأدوية المفيدة الحالة للخثرة بخط غامق تظهر على الجانب الأيسر. تزيد هذه الأدوية من تشكل البلاسمين، وهو الأنزيم الرئيس الحالة للفيبرين. الـ acrivator الذي يظهر في المستقبل المظلل هو مركب ستربتوكيناز. بلاسمينوجين. Amincoaproic acid، هو مثبط مفيد لحل الفيبرين، يظهر على الأيمن.

الأدوية المستعملة في الاضطرابات النزفية

قد ينجم تخثر الدم عن عوز الفيتامين K أو خطأ وراثي في تركيب عوامل التخثر (الناعور مثلاً) أو من حالات مختلفة من الحث الدوائي، ونقص صفيحات. لذلك تشمل المعالجة إعطاء الفيتامين K، عوامل التخثر الجاهزة، أو الأدوية المضادة للبلاسمين. قد يعالج نقص الصفيحات الدموية بنقل الصفيحات.

A. **الفيتامين K:** إن عوز الفيتامين K وهو فيتامين منحل بالدسم حالة شائعة عند الولدان والكهول المصابين بشذوذات امتصاص الدسم. يعالج هذا العوز بإعطاء الفيتامين K فموياً أو من طريق الخلال. باستعمال الـ phytonadione (K_1) أو menadione (K_2). في الـ USA، يعطي جميع الولدان حقنة phytonadione. تستعمل الجرعات الكبيرة من الفيتامين K_1 لمعاكسة التأثير المضاد للتخثر الناجمة عن زيادة الـ Warfarin.

B. **عوامل التخثر:** العوامل الأكثر أهمية المستعملة لمعالجة الناعور هي البلاسما الطازجة وعوامل التخثر الدموية البشرية المنقاة، خاصة **العامل VIII والعامل IX**، التي إما أن تكون منقاة من المنتجات الدموية أو منتجة من تأشب الـ DNA. هذه المنتجات غالية الثمن وتحمل خطورة نقل الإنتان (نتيجة تلوث الدم بالعوامل الممرضة) وتفاعلات مناعية.

C. **العوامل المضادة للبلاسمين:** تفيد العوامل المضادة للبلاسمين في تدبير حوادث النزف الحاد في الناعور واضطرابات النزف الأخرى. **Aminocaprac acid** و**tranxamic acid** هي عوامل فعالة فموياً حيث يثبط حل الفيبرين من خلال تثبيط تفعيل البلاسمينوجين (الشكل 34-3).

قائمة الأدوية:

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح المتغايرات الرئيسة بحيث يمكن تمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. العوامل الأخرى الهامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيس	المتغايرات الرئيسة	عوامل اخرى هامة
مضادات التخثر التي تعطى عن طريق الخلال الفموية	Heparin	Enoxaparin	Dltaparin, danaparoid,AT III
الأدوية المضادة للصفيحات	Warfarin		
مثبطات السيليكواكسيجيناز	Aspirin		
معاكسات مستقبلات الـ ADP	Clopidogrel	Ticlopidine	
مثبطات غليكوبروتين GP IIb/IIIa	Abciximab		Eptifibatide, tirofiban
مواد أخرى	Dipyridamloe		
الأدوية الحالة للخثرة	Streptokinose alteplase	Reteplase	Anistreplase, urokinase
عوامل التخثر	العامل VIII	العامل IX	
الفيتامين K	Phytonadione (K_1)		Menadione (K_3)
الأدوية المضادة للبلاسمين	Aminocaproic acid		Tranexamic acid

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

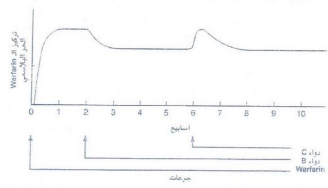
العبارات 1-3: مديرة أعمال عمرها 58 عاماً، أحضرت لقسم الإسعاف بعد ساعتين من إصابتها بألم صدري شديد خلال لعبة التنس المرهقة، لديها قصة عدم انضباط جيد لارتفاع الضغط الشرياني الخفيف وارتفاع كولسترول الدم وهي غير مدخنة. أظهر تخطيط القلب الكهربائي وجود احتشاء عضلة قلبية: اتخذ القرار بمحاولة فتح شريانها المسدود.

1. يتم تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين باستعمال:
   (A) Aminocaproic acid
   (B) Heparin
   (C) Lepirudin
   (D) Reteplase
   (E) Warfarin

2. إذا استعمل دواء حال للفيبرين في معالجة هذه المرأة المصابة باحتشاء قلبي حاد، فإن التأثير غير المرغوب الأكثر احتمالاً إن يحدث هو:
   (A) قصور كلية حاد
   (B) تطور أضداد مضادة للصفيحات
   (C) التهاب دماغي تالي لسوء وظيفة الكبد
   (D) سكتة دماغية نزفية
   (E) نقص العدلات

3. إذا خضعت هذه المريضة لإجراء إكليلي عبر الجلد ووضع شبكة في الأوعية الدموية الإكليلية، قد تعطى eptifibatide. الآلية التي يؤثر بها الـ eptifibatide كمضاد للتخثر هي:
   (A) يفعل مضاد الترومبين III
   (B) حصر التبدلات التي تحدث في عوامل التخثر
   (C) يثبط إنتاج الترومبوكسات
   (D) يثبط مستقبلات الـ ADP الصفيحات بشكل غير عكوس
   (E) يثبط مستقبلات IIIa/IIb الغليكوبروتينية بشكل عكوس

4. لقد تم ملاحظة التبدلات التالية في التركيز البلاسمي لـ Warifarin عند المريض عندما تناول دوائين آخرين، دواء B وC بشكل يومي بجرعة ثابتة كما تظهر الأوقات العلاجية. أي من العبارات التالية أكثر دقة في وصف ما هو مبين في الشكل أدناه؟
   (A) يزيد الدواء B الـ warfarin من بروتينات البلاسما، يزيح الدواء C الورافارين من أماكن ارتباطه النسيجية
   (B) يثبط الدواء B الاستقبلاب الكبدي لـ Warfarin، يزيح الدواء C الدواء B من أماكن ارتباطه النسيجي
   (C) ينبه الدواء B الاستقلاب الكبدي لـ Warfarin من بروتينات البلاسما
   (D) يزيد الدواء B التصفية الكلوية لـ Warfarin، ثبط الدواء C الاستقلاب الكبد للدواء B



العبارات 5-7: رجل عمره 65 عاماً، احضر إلى غرفة الإسعاف بعد 30 دقيقة من بدء ضعف في جانبه الأيمن مع حبسة (صعوبة الكلام). الدراسات الشعاعية استثنت وجود نزف دماغي كسبب لحالة الأعراض الحادة للسكتة الدماغية المصاب بها.

5. إن البدء المباشر لأي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً لأن تحسن النتائج السريري عند هذا المرض؟
(A) Abciximab
(B) Alteplase
(C) العامل VIII
(D) Streptokinase
(E) Vitamin K

6. بعد مضي يومين، زالت الأعراض لدى المريض بشكل تام. للوقاية من تكرر المرضى، فإن المريض أن يعالج المريض ولمدة غير محدودة بـ :
(A) Aminocaproic acid
(B) Aspirin
(C) Enoxaparin
(D) Urokinase
(E) Warfarin

7. إذا لم يتحمل المريض الدواء الذي حدد في السؤال رقم 6، فقد يعالج بالـ Clopidogrel. نسبة إلى الـ Ticlpidine فإن Clopidogrel:
(A) يمتلك مدة تأثير أقصر
(B) أقل احتمالاً أن يسبب نقص عدلات
(C) أكثر احتمالاً أن يحرض تشكل أضداد مضادة للصفيحات
(D) أكثر احتمالاً أن يؤهب لنزف خطير
(E) سوف يمتلك تأثير مضاد للصفيحات أكبر

العبارات 8-10: حضرت امرأة عمرها 67 عاماً بألم في عضلات فخذها الأيسر. تشير الأمواج فوق الصوتية المضاعفة وجود خثار وريدي عميق (DVT) في الطرف المصاب.

8. اتخذ القرار بمعالجتها بالـ enoxaparin مقارنة مع الهيبارين النظامي، فإن الـ enoxaparin:
(A) يمكن استعماله دون مراقبة aPTT عند المريضة
(B) يمتلك مدة تأثير أقصر
(C) أقل احتمالاً أن يسبب تأثيراً مشوه
(D) أكثر احتمالاً أن يعطى وريدياً
(E) أكثر احتمالاً أن يسبب خثار دموي ونقص صفيحات

9. إذا كان لدى المريضة مقاومة صريحة ضد الهيبارين، فإنها يمكن أن تعالج بـ:
(A) Abciximab
(B) Antithrombin III
(C) Plaminogen
(D) Urokinase
(E) Vitamin K_3

10. خلال الأسبوع التالي، كان تعالج المريضة بالـ Warfarin وأوقف العلاج بالهيبارين. وبعد شهرين عادت بنزف أنفي غزير. أظهرت التحاليل المخبرية بأن INR (النسبة القياسية العالمية. يستعمل هذا النظام الآن لتقييم نتائج اختبار زمن البروترومبين) كان 7.0 (يجب أن يكون INR عند مريض يعالج بالـ Warfarin ما بين 2.5-3.5). وللوقاية من حدوث نزف شديد، يجب عدم متابعة إعطاء الـ Warfarin لهذه المريضة ومعالجتها مباشرة بـ :
(A) Alteplase
(B) Aminocaproic acid
(C) Factor III
(D) Protamine
(E) Vitamin K_1

الأجوبة

1. إن الهيبارين والورفارين من مضادات التخثر التي تؤثر إلى تفعيل وتشكل البروتينات من شلال التخثر. الـ Lepirudin هو مثبط للترومبين والـ Aminocaprioc acid هو مثبط وليس مفعل لانحلال الفيبريني. ويثبط تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين. الـ Reteplase هو الدواء الوحيد المدون الحال للخثرة. الجواب (D).

2. من التأثيرات غير المرغوبة الخطيرة الشائعة لحالات الفيبرين هو النزف، خاصة على مستوى الدوران الدماغي. لا تمتلك حالات الفيبرين عادة تأثيرات خطيرة على الكلية والكبد والدم. بشكل غير مشابه للهيبارين، فإنها لا تحرض تشكل أضداد ضد الصفيحات. ولكن الستربتوكيناز والـ anistreplase يحتويان على

بروتينات جرثومية والتي قد تحرض على تشكل أضداد أو حتى تفاعلات تحسسية شديد. الجواب (**D**).

3. ال Eptifrbatide هو مثبط عكوس لمستقبل الغليكوبروتين IIIa/IIb، المرتبط على سطح الصفيحات الدموية الذي يعمل منظم لتراص الصفيحات. تساعد مضادات مستقبلات GPIIIb/IIIa في الوقاية من الانسداد المحرض بالصفيحات في المجازات الإكليلية. الجواب (E).
4. الأدوية التي تزيد استقلاب (تصفية) مضاد التخثر سوف تنقص من التركيز المتوازن (SS) (لكل من القسم الحر والمرتبط)، بينما الدواء الذي يزيح مضاد التخثر سوف يزيد من المستوى البلاسمي للقسم الحر فقط حتى يتم اطرح الدواء حيث ينقص حينها التركيز البلاسمي المتوازن. الجواب (C).
5. لقد بينت التجارب السريرية المضبوطة بأن ال alteplase يحسن النتائج السريرية عند مرضى السكتة الدماغية بنقص التروية إذا أعطي خلال الساعات الثلاثة بعد بدء الأعراض. تجارب سريرية متشابها حول الستربتوكيناز أدت إلى نسبة عالية غير مقبولة من النزوف. تشبه مثبطات مستقبل GPIIb/IIIa ال abciximab حيث لم تختبر في السكتة الدماغية بنقص التروية. الفيتامين K والعامل الثامن بنقص التروية. الجواب (**B**).
6. يمتلك الأسبرين (المثبط غير عكوس للسيكلوأكسيجيناز الصفيحات الدموية) تأثير وقائي حيث يمنع تكرر هجمات نقص التروية الدماغية العابرة والسكتة الدماغية بنقص التروية. الجواب (**B**).
7. يمتلك كلاً من ال Ticlopidine وClopidogrel آلية تأثير وفعالية علاجية متشابهة. ووجه الاختلاف بينهما هو أن Clopidogrel أقل أحداثاً لنقص العدلات ولذلك لا يتطلب مراقبة روتينية لتعداد الدم الكامل. الجواب (**B**).
8. ال Enoxaparin هو هيبارين ذو وزن جزيئي منخفض (LMWH). تمتلك ال LMWHs نصف عمر أطول من الهيبارين القياسي وأكثر تلاءماً بين الجرعة والتأثير العلاجي. يعطي ال Enoxaparin تحت الجلد وليس وريدياً. وهو أقل. (ليس أكثر). إحداثاً للخثار الدموي ونقص الصفيحات. لا يمتلك الهيبارين القياسي والمنخفض الجزيئي أي تأثير مشوه. إن معايرة ال aPTT غير مفيد في مراقبة تأثيرات LMWHs. الجواب (**A**).
9. إن التأثير المضاد للهيبارين يتم من خلال تسريع تأثير مضاد الترومبين III داخلي المنشأ. بروتياز يعطل عوامل التخثر. إن المرضى المصابين بعيوب وراثية في مضاد الترومبين III المقاومين للهيبارين مؤهبين للتخثر. إن مضاد الترومبين III المعزول في بلاسما بشرية مهيأ للاستعمال عند مثل هؤلاء المرضى. الجواب (**B**).
10. يشير ارتفاع INR إلى ازدياد في التأثير المضاد للتخثر، والخطورة الشديدة للنزف. يجب إيقاف تناول Warfarin وإعطاء الفيتامين K_1 لتسريع تشكل العوامل المعتمدة على الفيتامين K. الجواب (**E**).

جواب المهارة الحفظية: معالجة لرجفان الأذيني
(انظر الفصل 13 و 14)

1. الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرنرجية (المجموعة II مثل البروبوانولول واسيبتولول) والأدوية الحاصرة لأقنية الكالسيوم (المجموعة IV مثل الفيراباميل) تفيد في معالجة الرجفان الأذيني كونها تبطء النقل الأذيني البطيني ولذلك تساعد في السيطرة على النظم البطيني. قد تفيد أدوية المجموعة I وII في المحافظة على النظم الجيبي (مثل الاميودارون). ومن خلال تأثير المقلد للمبهم قد يزيد الديجوكسين من فترة العصيان الفعّال في العقدة الأذينية البطينية وينقص سرعة النقل الأذيني البطيني.
2. في حالة إعطاء الورفارين، يجب أن يتوجه الاهتمام نحو الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكوديناثية والتداخلات الدوائية. إن مضادات اضطراب النظم القلبي المذكورة أعلاه ليس من المحتمل أن تتداخل مع الورفارين على مستوى التأثيرات الفارماكودينمائية. ولكن الأميودارون مثبط للسيتوكروم P450 وبالتالي فهو يزيد تأثيرات الورفارين المضادة للخثرة. المرضى الذي يتناولون كلا الدوائيين معاً عادة ما يحتاجون لإنقاص جرعة الورفارين.

35 الأدوية المستعملة في معالجة فرط شحوم الدم

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

* وصف دور الليبوبروتينات في تشكل اللويحات العصيدية الشريانية.
* وصف تدابير الحمية في فرط الليبوروتينات.
* تدوين أربع مجموعات من الأدوية المستعملة في فرط شحوم الدم ووصف آلية تأثيرها، وتأثيراتها على تراكيز الشحوم المصلية وتأثيراتها الجانبية.
* بناء على المستويات القاعدية لشحوم المصل، اذكر النظام العلاجي الدوائي المستخدم.

تعلم التعاريف التالية

تعاريف 35–1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
Apolipoproteins	بروتينات متوضعة على سطح البروتينات الشحمية، تلعب دوراً حاسماً في تنظيم استقلاب البروتينات الشحمية وعود التقاطها من قبل الخلايا
الكيلوميكرون Chylomicrons	بروتينات شحمية كبيرة تحمل الشحوم الثلاثية والكولسترول الاسترية من الأنبوب الهضمي إلى الأنسجة الأخرى
FFA	حمض شحمية حرة، منتجات من إماهة الشحوم الثلاثية
HDL	بروتينات شحمية عالية الكثافة، تنقل الكولسترول من المحيط إلى الكبد
HMG-CoA reductase	3 . هيدروكسي . 3 . متيل غلوتاريل . كوأنزيم A ريدكتاز، هو أنزيم يحفز بنسبة محدودة التركيب الحيوي للكولسترول
LDL	بروتينات شحمية منخفضة الكثافة، الشكل الرئيس من الشحوم التي يعاد التقاطها في الكبد، يتطلب وجود مستقبلات وظيفية للـ LDL من أجل الاحتساء الخلوي في الخلايا الكبدية
البروتينات الشحمية Lipoproteins	مركبات كبيرة الجزيئة مسؤولة عن نقل الشحوم في الدم
ليبوبروتين ليباز LPL	ليبوبروتين ليباز، أنزيم موجود في النسيج المحيطية يعمل على إماهة البروتينات الشحمية وينقص من الشحوم الثلاثية في مركبات البروتين الشحمي
PPAR-α	المستقبل ألفا الفعال التكاثر لـ Peroxisome، أحد الأفراد المنظمة للتناسخ النووي التي تساهم في تنظيم العمليات الاستقبلابية
Triglyceride الشحوم الثلاثية	استر من ثلاثة حموض شحمية مع الغليسرول، الشكل الرئيس لخزن الدسم
VLDL	بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً تفرز من الكبد، الناقل البدئي لكولسترول والدسم الأخرى من الكبد إلى المحيط

المفاهيم

فرط البروتينات الشحمية

A. **الحدثيات المرضية:** إن تطور العصيدة الشريانية المبكر أو المتسارع يترافق بقوة مع ارتفاع مستويات بروتينات شحمية خاصة، خاصة البروتينات الشحمية المترافقة مع نقل الكولسترول. إن ارتفاع البروتينات الشحمية المنخفضة الكثافة (LDL) والمتوسط الكثافة (IDL) أو المنخفضة الكثافة جداً (VLDL) تشكل ما يسمى فرط البروتينات الشحمية. إن نقص مستوى البروتين الشحمي العالي الكثافة (HDL) يترافق أيضاً مع ازدياد خطورة التصلب العصيدي. في بعض العائلات، يترافق ارتفاع الشحوم الثلاثية بشكل مشابه مع العصيدة الشريانية. Chylomicronemia، وجود الدقائق الكيلوسية في الدم خلال الصيام، وهو صفة وراثية صاغرة تترافق مع نسبة حدوث عالية لالتهاب البنكرياس ويمكن تدبيرها بتحديد الوارد الكلي من الدسم (جدول 35–2).

جدول 35-2، فرط بروتينات الدم الشحمية ومعالجتها الدوائية.

الحالة	معالجة احادية	مشاركة دوائية
فرط الكيلوميكرون الدم البدني (عوز عائلي لأنزيم LPL أو للتميم الأنزيمي)	إتباع الحمية	Niacin + fibrate
فرط شحوم الدم الثلاثية العائلية الشديدة	Fibrate, Niacin	Niacin + fibrate
المتوسطة	Fibrate, Niacin	
فرط شحوم الدم المختلط العائلي ازدياد VLDL	Fibrate, Niacin	
ازدياد LDL	Niacin، مثبطات الريدكتاز، resin	Niacin + resin or reductase inhibitor
ازدياد VLDL وLDL	Niacin، مثبطات الريدكتاز	Niacin + resin or reductase inhibitor
اضطراب البروتينات الشحمية بيتا العائلي	Fibrate, Niacin	Fibrate + Niacin or niacin + reductase inhrbitor
فرط كولسترول الدم العائلي متخالف الأمشاج	Resin، مثبطات الريدكتاز Niacin	اثنان أو ثلاثة من الأدوية
متماثل الأمشاج	Atrovastatin, niacin	Niacin + resin + reductase inhibiter
فرط البروتينات الشحمية LP(a)	Niacin	

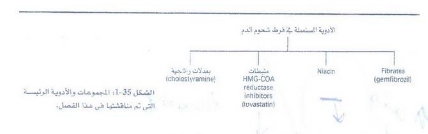
يشمل تنظيم مستويات البروتينات الشحمية البلاسمية وجود توازن ما بين الوارد من الدسم في الحمية، والوظيفة الكبدية والاستخدام في النسج المحيطية. اضطرابات التنظيم الأولية تحدث في أمراض عائلية مختلفة. تترافق الاضطرابات الثانوية مع العديد من الحالات الغدية والأمراض في الكبد والكليتين.

إن الأنزيمات الرئيسة المسؤولة عن استقلاب البروتينات الشحمية هي (1) acyl-CoA: كولسترول أستيل ترانسفيراز (ACAT) التي تؤستر بعض الكولسترول في مركز الدقائق الكيلوسية، (2) الليستين: كولسترول أسيل ترانسفيراز (LCAT)، الذي يوستر الكولسترول ويساعد على نقله إلى LDL، (3) ليبوبروتين ليباز (LPL)، الذي يميه الشحوم الثلاثية إلى حموض دسمة حرة (FFA) وغليسرول و (4) 3 . هيدروكسي . 3 . ميتل غلوتاريل . كوأنزيم A (HMG-CoA) ريدكتاز، الضروري لتركيب الكولسترول والستروئيدات الأخرى في الكبد.

B . الستراتيجيات العلاجية:

1 . الحمية Diet: إن إجراءات الحمية هي الخطوة التدبيرية الأولى وقد تكون كافية لإنقاص البروتينات الشحمية إلى المستوى الآمن. الكولسترول والدسم المشبعة هما من العوامل الرئيسة الغذائية التي تساهم في ارتفاع مستويات البروتينات الشحمية. صممت الحميات لتنقص الوارد الكلي عن هذه المواد. يزيد تناول الكحول من مستويات الشحوم الثلاثية وVLDL.

2 . الأدوية: قد تنقص المعالجة الدوائية من امتصاص الدسم من الأمعاء (الراتنجيات resins). تعديل تركيب كولسترول الكبدي (مثبطات reductase HMG-CoA)، تنقص إفراز البروتينات الشحمية (niacin)، تزيد التصفية المحيطية للبروتينات الشحمية (fibrates) ويمكن أن تمتلك تأثيرات أخرى. جميع هذه الأدوية تعطى فموياً (الشكل 35-1).



الشكل 35-1: المجموعات والأدوية الرئيسة التي تم مناقشتها في هذا الفصل.

Resins الراتنجيات

A. **الآلية والتأثيرات:** الراتنجيات الرابطة للحمض الصفراوي (cholestyramine وcolestipol) مماكبات غير قابلان للامتصاص ذو حجم كبير حيث تربط الحموض الصفراوية وستروئيدات مشابهة في الأمعاء.

يمنع امتصاص الكولسترول الوارد مع الحمية وإنقاص الحموض الصفراوية المفرزة من الكبد، تحول هذه العوامل في الكبد إلى تركيب حموض صفراوية جديدة لذلك تنقص من جاهزية الكولسترول اللازم لإنتاج الدسم البلاسمية (الشكل 35-2).

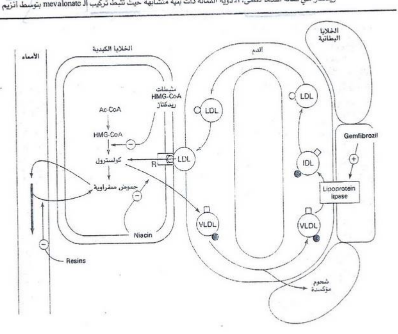
يحدث في الكبد ازدياد معاوض في المستقبلات ذات الإلفة العالية لـ LDL (حيث تزيد من نزع كولسترول LDL من الدم). تسبب الراتنجيات تناقص معتدل في LDL كولسترول (جدول 35-2) ولكن تأثيراتها قليلة على HDL كولسترول أو الشحوم الثلاثية. عند بعض المرضى ذوي القصة العائلية من فرط شحوم الدم المشترك قد يزيد الراتنجيات من VLDL.

B. **الاستعمال السريري:** تستعمل الراتنجيات عند المرضى المصابين بفرط كولسترول الدم (جدول 35-2). وقد استعملت لإنقاص الحكة عند مرضى الركودة الصفراوية وتراكم الأملاح الصفراوية.

C. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة تطبل وإمساك وشعور بطعم رملي غير سار. قد يضعف امتصاص الفيتامينات (مثل فيتامين K والفوليت الغذائي) والأدوية (مثل الديجيتال، التيازيدات، الورفارين، برافاستاتين، فلوفاستاتين).

مثبطات HMG-CoA ريدكتاز

A. **آلية التأثير والتأثيرات:** الـ Lovastatin وsimvastatin طلائع دوائية. المثبطات الأخرى لـ HMG-CoA ريدكتاز هي فعالة عندما تعطى. الأدوية الفعالة ذات بنية متشابهة حيث تثبط تركيب الـ mevalonate بتوسط أنزيم



الشكل 35-2: شكل تخطيطي يبين طريقة معالجة البروتين الشحمي من قبل الخلايا الكبدية والخلايا البطانية الوعائية في الأوعية الدموية للأنسجة المحيطية. ويبين مواقع تأثير الأدوية (+: تنبيه، -: تثبيط).

جدول 35-3: التأثيرات المعدلة للشحوم لأدوية فرط شحوم الدم

اسم الدواء	LDL كولسترول	HDL كولسترول	الشحوم الثلاثية
Atorvastatin	-25 إلى -40%	+5% إلى -10%	↓↓
Fluvastatin[1]	-20% إلى -30%	+5% إلى -10%	↓
Lovastatin[2]	-25% إلى -40%	+5% إلى -10%	↓
Cholestyramine Colestipol	-15% إلى -25%	+5%	±
Gemfibrozil	-10% إلى -15%	-15% إلى -20%	↓↓
Niacin	15% إلى -40%	+25% إلى -53%	↓↓

1 يمتلك الـ cerivastatin تأثيرات مشابهة لـ fluvastatin

2 يملك كلاً من البرافاستاتين والسوفاستاتين تأثيرات متشابهة مع اللوفاستاتين.

± تأثير متغاير إذا وجد.

HMG-CoA ريدكتاز، العملية الضرورية للتركيب الحيوي للكولسترول في الكبد (الشكل 35-2) يعاوض الكبد بازدياد عدد مستقبلات LDL ذات الألفة العالية. هذا يؤدي إلى ازدياد تصفية VLDL المتبقية (remnants) IDL وLDL من الدم. هناك تأثيرات خارج كبدية لمثبطات HMG-CoA ريدكتاز تشمل إنقاصها للاندوثلين. الـ endothelin-1 mRNA.

B. **الاستعمال السريري:** تستطيع أن تنقص الـ statins مستويات الكولسترول LDL بشكل مفاجئ ومثير (جدول 35-3)، خاصة عندما تستعمل بالمشاركة مع الأدوية الأخرى (انظر الجدول 35-2). تستعمل هذه الأدوية بشكل شائع لأنها جيدة التحمل ولأن تجارب سريرية كبيرة أظهرت بأنها تنقص من خطورة الحوادث الإكليلية والوفيات عند مرضى نقص التروية القلبية.

قد يملك الـ Atorvastatin فعالية أكبر من باقي مثبطات الريدكتاز، وينقص الشحوم الثلاثية أكثر من الأدوية القديمة في هذه المجموعة تمتلك الـ Cerivastatin والـ*Fluvastatin* فعالية عظمى أقل من الأدوية في هذه المجموعة.

C. **السمية:** ارتفاع خفيف في أنزيمات الأمينوترانسفيراز شائعة ولكن لا يترافق غالباً بأذية كبدية. المرضى المصابين بأذية كبدية مسبقة قد يحدث لديهم تفاعلات أكثر شدة. ازدياد الكرياتين كيناز (المتحرر من العضلات الهيكلية) قد لوحظ عند 10% من المرضى، وقد يحدث عند البعض ألم عضلي شديد ورخاوة عضلية. تستقلب مثبطات الريدكتاز بالستيوكروم P450، لذلك فإن الأدوية أو الأطعمة (مثل عصير الكريفون) التي تثبط السيتوكروم P450 قد يزيد من خطورة الانسمام الكبدي والاعتلال العضلي، وبسبب وجود إثبات على التأثير المشوه لمثبطات HMG-CoA ريدكتاز، فإن هذه الأدوية يجب تفاديها عند الحامل.

مهارة حفظية: الخناق

(انظر الفصل 12)

تستعمل الأدوية المضادة لفرط شحوم الدم خاصة مثبطات الريدكتاز بشكل شائع لمعالجة المرضى الصابين بأشكال مختلفة من أمراض القلب بنقص التروية. إن خناق الصدر هو أحد التظاهرات الشائعة لمرضى القلب بنقص التروية والتصلب الشرياني الإكليلي.

1. ما هي الأنواع الثلاثة الرئيسة للخناق؟
2. اذكر ثلاثة مجموعات دوائية رئيسة تستعمل في معالجة الخناق، وحدد أي شكل من الخناق تفيد.

أجوبة المهارة الحفظية تظهر في آخر الفصل.

Niacin (حمض النيكوتنيك)

A. **الآلية والتأثيرات:** النياسين (ولكن ليس نيكوتيناميد) ينقص بشكل مباشر إفراز الـ VLDL من الكبد (شكل 35–2) ويثبط التركيب الكبدي لـ apolipoproteins أو الكولسترول. وبالتالي ينقص تشكل LDL وهناك نقصان في LDL كولسترول (جدول 35–3) تزداد تصفية VLDL بأنزيم ليبوبروتين ليباز في المحيط وقد يكون ذلك سبباً لتناقص تراكيز الشحوم الثلاثية في المصل. بالإضافة لأن مستويات HDL قد تزداد. أحياناً فإن النياسين ينقص الفيبرينوجين ويزيد من البلاسمينوجين الفعال النسيجي (t-PA).

B. **الاستعمال السريري:** كونها تنقص التراكيز الـ LDL كولسترول والشحوم الثلاثية وتزيد تراكيز HDL كولسترول، فإن النياسين ذو استخدام سريري واسع (جدول 35–2).

C. **السمية:** توهج جلدي من التأثيرات غير المرغوبة الشائعة، إعطاء الأسبرين أو NSAIDs الأخرى قبل بدء المعالجة تنقص من شدة التوهج، مما يتوقع أن ذلك ناجم عن تحرر البروستاغلاندين. يتطور تحمل تجاه التوهج خلال بضع أيام. قد يحدث عدم راحة بطنية وغثيان معتمدة على الجرعة. وقد ذكرت حالات جلدية حكة. قد يحدث ارتفاع متوسط في الأنزيمات الكبدية وحتى سمية كبدية شديدة. فرط حمض البول في الدم يحدث بحوالي 20٪ من المرضى وقد يضعف بشكل معتدل التحمل للكاربوهيدرات.

مشتقات الـ Fibric Acid

A. **الآلية والتأثيرات:** مشتقات حمض الفيبريك (مثل Gemfibrozil, Fenofrbrate, Clofibrate) ترتبط مع مستقبل PPAR-α، وهو مستقبل ينظم التناسخ الجيني المسؤول استقلاب عن الدسم. ينجم عن هذا التداخل مع PPAR-α ازدياد فعالية أنزيم ليبوبروتين ليباز وتعزيز تصفية الليبوبروتينات الغنية بالشحوم الثلاثية (الشكل 35–2). وينقص التركيب الحيوي للكولسترول في الكبد بشكل ثانوي. ينقص الفيبرات التراكيز المصلية للشحوم الثلاثية (الشكل 35–3). وقد يكون هناك تناقص قليل في LDL كولسترول وازدياد قليل في HDL كولسترول.

B. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ Gemfibrozil والفيبرات الأخرى في معالجة فرط شحوم الدم الثلاثية (الجدول 35–2). لأن هذه الأدوية ذات تأثيرات معتدلة على LDL كولسترول، فهي غالباً ما تشرك مع الأدوية الخافضة للكولسترول الأخرى لمعالجة المرضى المصابين بارتفاع كلا من LDL وVLDL.

C. **السمية:** يعتبر الغثيان التأثير غير المرغوب الأشيع لجميع عناصر هذه المجموعة، وكذلك الاندفاعات الجلدية شائع الحدوث بالـ Gemfibrozil. أظهر بضع مرضى تناقص في تعداد الكريات البيض أو الهيماتوكريت، وتقوي هذه الأدوية تأثير الأدوية المضادة للتخثر، وهناك ازدياد خطورة الحصيات المرارية الكولسترولية، يجب استعمال هذه الأدوية بحذر عند مرضى ذوي قصة التحصي الصفراوي.

المشاركة العلاجية:

جميع المرضى الصابين بفرط شحوم الدم يعالجون بالبدء بتعديل الحمية، ولكن غالباً ما تكون غير كافية، ويجب إضافة الدواء، المشاركة الدوائية غالباً ما تكون مطلوبة لتحقيق الانخفاض الأعظمي الممكن مع سمية ضئيلة ولتحقيق التأثير المرغوب على مختلف البروتينات الشحمية (LDL، VLDL وHDL). وقد دونت المشاركات الأكثر شيوعاً في الجدول 35–2.

تعرض بعض المشاركات الدوائية تحدياً، لأن الراتنجيات تتداخل مع امتصاص بعض مثبطات الريدكتاز (pravastatin, cervastatin, atorvastatin وfluvastatin)، يجب أن تعطى هذه الأدوية قبل ساعة على الأقل أو بعد أربع ساعات من الراتنجيات، إن مشاركة مثبطات الريدكتاز مع الفيبرات أو النياسين قد يزيد خطورة الاعتلال العضلي.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح المتغيرات الرئيسة جيداً وتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب

تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أية مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيس	المتغايرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
الراتنجيات الرابطة للحمض الصفراوي	Cholestyramine		Colestipol
مثبطات تركيب الكولسترول	Lavastatin	Atorvastatin Pravastatin	Cerivastatin, Simvastatin Fluvastatin
مثبطات إفراز الـ VLDL	Niacin		
منبهات الليبوبروتين ليباز	Gemfibrozil		Fenofibrate

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. أختر جواب واحد فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. ازدياد المستويات المصلية لأي من التالي قد يترافق مع تناقص خطورة العصيدة الشريانية؟
   (A) البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً (VLDL)
   (B) البروتينات الشحمية المنخفضة الكثافة (LDL)
   (C) البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)
   (D) البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)
   (E) الكولسترول

2. رجل عمره 58 عاماً لديه قصة فرط شحوم الدم عولج بالدواء. يبين الجدول أدناه نتائج شحوم الدم عند الصيام قبل المعالجة وبعد ستة أشهر من بدء المعالجة الدوائية. القيم الطبيعية أيضاً مبينة. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون متناولة من قبل هذا الرجل؟ جميع القيم ممثلة بالـ ملغ/دل).

زمن قياس شحوم الدم	الشحوم الثلاثية (TG)	الكولسترول الكلي	LDL كولسترول	VLDL كولسترول	HDL كولسترول
قبل المعالجة	1000	640	120	500	20
ستة أشهر بعد بدء المعالجة	300	275	90	150	40
القيم الطبيعية	< 150	< 200	< 130	< 30	35 <

   (A) Atorvastatin
   (B) Colestipol
   (C) Gemfibrozil
   (D) Lovastatin
   (E) Niacin

العبارات 3-6: امرأة عمرها 35 عاماً يبدو أن لديها قصة عائلية من فرط شحوم الدم المختلط. تركيز كولسترول المصل الكلي لديها، LDL كولسترول والشحوم الثلاثية كان مرتفعاً. تركيز كولسترول HDL كان نوعاً ما منخفضاً.

3. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تسبب ازدياد الشحوم الثلاثية والـVLDL كولسترول عندما تستعمل كمعالجة أحادية (مفردة)؟
   (A) Atorvastatin
   (B) Colestipol
   (C) Gemfibrozil
   (D) Lovastatin
   (E) Niacin

4. إذا كانت هذه المرأة حامل، فأي من الأدوية التالية يجب تفاديها كونها تحمل خطورة مؤذية للجنين؟
   (A) Cholestyramine
   (B) Fonofibrate
   (C) Gemfibrozil
   (D) Niacin
   (E) Pravastatin

5. بدء المريض بال gemfibrozil. آلية التأثير الرئيسة لل gemfibrozil هي:
   (A) ازدياد اطراح الأملاح الحمضية الصفراوية
   (B) ازدياد التعبير عن مستقبلات LDL ذات الألفة العالية
   (C) ازدياد حل الدسم من قبل أنزيم ليبوبروتين ليباز
   (D) تثبيط إفراز VLDL من قبل الكبد
   (E) إنقاص إفراز HDL من الكبد
6. عندما يستعمل كمعالجة وحيدة، فإن التأثير السمي الرئيس لل gemfibrozil يزيد من خطورة
   (A) تطبل البطن والإمساك
   (B) التحصي الصفراوي
   (C) فرط حمض البول في الدم
   (D) أذية كبدية
   (E) اضطراب نظم قلبي شديد

العبارات 6-10: رجل عمره 43 عاماً، لديه قصة فرط شحوم الدم العائلي متخالف الأمشاج، الكولسترول الكلي وLDL لديه كان مرتفعاً بشكل ملحوظ. التركيز المصلي لل HDL كولسترول، VLDL كولسترول والشحوم الثلاثية كان طبيعياً أو مرتفع قليلاً. توفي والدة وأخ المريض الأكبر باحتشاء عضلة قلبية قبل عمر الخمسين عاماً. المريض بدأ يشتكي حديثاً من ألم صدري عند صعود الأدراج وقد شخص له خناق جهدي المريض نوعاً ما كان لديه زيادة وزن. هو غالباً ما يشرب الكحول مساءً ويدخن حوالي باكيت واحد من السجائر أسبوعياً

7. يترافق تناول الكحول مع أي من التبدلات في تراكيز شحوم المصل؟
   (A) ينقص HDL كولسترول
   (B) ينقص IDL كولسترول
   (C) ينقص VLDL كولسترول
   (D) يزيد LDL كولسترول
   (E) يزيد TG (الشحوم الثلاثية)
8. إذا كان لدى المريض قصة نقرس، أي من الأدوية التالية قد تفاقم هذه الحالة؟
   (A) Colestipol
   (B) Gemfibrozil
   (C) Lavastatin
   (D) Niacin
   (E) Simvastatin
9. بعد الاستشارة حول تغييرات الحياة والحمية، بدء المريض بأخذ atorvastatin. خلال معالجة بال atorvastatin، من الأهمية بمكان إجراء مراقبة روتينية للتراكيز المصلية:
   (A) نتروجين البولة الدموية (BUN)
   (B) الالنين وأسبارتات أمينوترانسفيراز
   (C) الصفيحات
   (D) كريات الدم الحمراء
   (E) حمض البول
10. ستة أشهر من بدء المعالجة بال atorvastatin، بقيت قيم التراكيز الكلية للكولسترول وLDL كولسترول فوق الحد الطبيعي واستمرت هجمات خناق الصدر لديه على الرغم من متابعته للأدوية المضادة لخناق الصدر. قرر طبيبه إضافة ال Niacin وآلية التأثير المميزة لل Niacin هي:
   (A) ينقص تركيب الشحوم في النسج الدهنية
   (B) ينقص أكسدة الشحوم في الخلايا البطانية
   (C) ينقص إفراز VLDL من الكبد
   (D) يزيد الالتقام الخلوي لل HDL من الكبد
   (E) يزيد إماهة الشحوم بواسطة أنزيم ليبوبروتين ليباز

الأجوبة

1. ازدياد التراكيز البلاسمية لغالبية البروتينات الشحمية والكولسترول الكلي تترافق مع ازدياد خطورة العصيدة الشريانية. تترافق التراكيز المصلية العالية من HDL كولسترول (الكولسترول الجيد) مع تناقص خطورة مرض العصيدة الشريانية. الجواب (D).

2. حضر المريض بهجمة مفاجئة من ارتفاع شحوم الدم الثلاثية، ارتفاع VLDL كولسترول وتناقص HDL كولسترول. بعد ستة أشهر من العلاج تناقص لديه الشحوم الثلاثية وVLDL بشكل مفاجئ وتضاعف مستوى HDL كولسترول. فالدواء الأكثر احتمالاً أن يحدث كل هذه التأثيرات المرغوبة، خاصة الازدياد الكبير في HDL كولسترول هو النياسين. بينما الـ gemfibrozil وatorvastatin ينقصان الشحوم الثلاثية وVLDL كولسترول، ولا يسببان ازدياد كبير في HDL كولسترول. الجواب (E).
3. بعض المرضى ذوي قصة ارتفاع شحوم الدم العائلي المختلط مع ارتفاع VLDL كولسترول، قد يزيد الراتنجيات لديهم تراكيز VLDL والشحوم الثلاثية وحتى أنها تنقص LDL كولسترول. الجواب (**B**).
4. إن مثبطات HMG-CoA ريدكتاز مضادة للاستطباب عند الحامل لأنها تحمل خطورة تشوه جنيني. الجواب (**E**).
5. الآلية الرئيسة المميزة لـ gemfibrozil هو تنبيه الليبوبروتين ليباز. الجواب (C).
6. السمية الرئيسة للفيبرات هو ازدياد خطورة تشكل الحصيات الصفراوية، التي قد تنجم عن تعزيز إفراز الصفراوي للكولسترول. الجواب (**B**).
7. قد يزيد تناول الايثانول المزمن من التراكيز المصلية لـ VLDL والشحوم الثلاثية. وهذا أحد العوامل التي تؤهب الكحوليين إلى خطورة الإصابة بالتهاب البنكرياس. تناول الكحول المزمن يمتلك أيضاً تأثيراً مفيداً فهو يرفع (لا ينقص) HDL كولسترول المصل. الجواب (**E**).
8. يمكن للنياسين أن يفاقم كلاً من فرط حمض البول في الدم وعدم تحمل الغلوكوز. الجواب (**D**).
9. التأثيرين غير المرغوبين لمثبطات HMG-CoA ريدكتاز هما السمية الكبدية والاعتلال العضلي، المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية يجب إجراء اختبارات وظائف الكبد لديهم قبل البدء بالمعالجة ومن ثم إجراء هذه الاختبار خلال فترات العلاج المنتظمة. تستعمل التراكيز المصلية للآلانين واسبارتات أمينوترانسفيراز كمؤشرات للانسمام الخلوي الكبدي. الجواب (B).
10. التأثير المميز الرئيس للنياسين هو إنقاصه لإفراز VLDL من الكبد (الشكل 35-2). الجواب (C).

جواب المهارة الحفظية: الخناق

(انظر الفصل 12)

1. تشمل الأنواع الرئيسة للخناق (a) خناق الجهدي، حيث يترافق بلويحة ثابتة تسد واحد أو أكثر من الأوعية الإكليلية بشكل جزئي، (b) خناق التشنج الوعائي، لا يمكن التنبأ بزمن حدوثها، تشنج في الأوعية الإكليلية عكوس، (c) خناق الصدر غير المستقر، وهي حالة تسبق مباشرة احتشاء العضلة القلبية وتتطلب معالجة اسعافية.
2. المجموعات الدوائية الثلاثة الرئيسة المستعملة في الخناق هي nitrates، حاصرات أقنية الكالسيوم وحاصرات بيتا. تستعمل النترات في الأنواع الثلاثة من الخناق. تفيد حاصرات الكالسيوم في معالجة خناق الجهدي والتشنجي الوعائي. قد تضاف إلى حاصرات بيتا والنتروغليسرين عند المرضى المصابين بخناق الصدر غير المستقر المعند. لا تفيد حاصرات بيتا في خناق الصدر التشنجي الوعائي أو في هجمات الخناق الجهدي الحاد. تستعمل بشكل خاص للوقاية من الخناق الجهدي وفي المعالجات الإسعافية للمتلازمات الإكليلية الحادة.

36 الأدوية المضادة للالتهاب غير الستروئيدية الأسيتامينوفين والأدوية المستعملة في النقرس

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تمييز الاختلاف ما بين وظائف COX-1 وCOX-2.
- وصف تأثيرات الأسبرين على تركيب البروستاغلاندين.
- تمييز الاختلافات في التأثير والسمية للأسبرين والأدوية القديمة غير الاصطفائية لـ MSAIDs وللأدوية الاصطفائية لـ COX-2.
- تدوين التأثيرات السمية للأسبرين.
- تسمية خمسة من DMARDs مقارنة آليات تأثيرها وسميتها مع الـ NSAIDs.
- وصف آليات تأثير وسمية ثلاثة مجموعات دوائية تستعمل في النقرس.
- وصف تأثيرات والسمية الرئيسة للاسيتامينوفين.

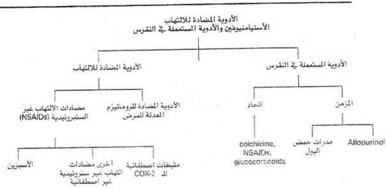
المفاهيم

الأدوية المضادة للالتهاب

الالتهاب هو ظاهرة غير نوعية شائعة في العديد من الأمراض. قد يكون حاد أو مزمن، وقد يحدث كلا الشكلان بشكل مستقل. تتدخل الاستجابة المناعية في غالبية الأنواع الالتهابية، لذلك فإن الستراتيجيات العلاجية المطبقة لإنقاص الالتهاب تستهدف العمليات المناعية. يبين الشكل 36-1 المجموعات الدوائية الرئيسة المستعملة في معالجة الالتهاب.

الأسبرين ومضادات الالتهاب الأخرى غير الستروئيدية (NSAIDs)

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** الأسبرين (أستيل ساليسليك أسيد) هو الدواء الرئيس في مجموعة الساليسيلات. الأدوية غير الاصطفائية من NSAIDs (indomethacin, Ipuprofen، أدوية أخرى) تختلف في فعاليتها المسكنة والمضادة للالتهاب ومدة تأثيرها.



الشكل 36-1: المجموعات الدوائية التي تم مناقشتها في هذا الفصل.

تمتلك الـ Ibuprofen والـ naproxen تأثير معتدل، يمتلك الاندوميتاسين التأثير الفعّال الأقوى المضاد للالتهاب، والكيتورولاك يمتلك التأثير المسكن الأكبر. إن Celecoxib وrofecoxib هي من العناصر الأولى من الأدوية NSAID والجديدة ذات التأثير المثبط الاصطفائي للـ COX-2.

B. **آلية التأثير:** كما لوحظ في الفصل 18، تمتلك السيكلوأكسيجيناز (الأنزيم الذي يحول حمض الأراشيدونيك إلى طلائع الاندوبيروكسيداز البروستاغلاندين) نوعين مختلفين هما COX-1 وCOX-2 (الشكل 18–أ). يتواجد الـ COX-1 بشكل رئيس في الخلايا غير الالتهابية، بينما الـ COX-2 يتواجد في الخلايا اللمفاوية المفعّلة، والخلايا متعددة النوى وخلايا التهابية أخرى.

يثبط الأسبرين والـ NSAIDs القديمة غير الاصطفائية كلا الشكلان من السيكلوأكسيجيناز ولذلك ينقص تركيب البروستاغلاندين والترمبوكسان في الجسم. تنضب البروستاغلاندينات الضرورية لوظيفة الخلية الطبيعية بالإضافة للبروستاغلاندينات المسؤولة عن الالتهاب. نظرياً، فإن مثبطات الـ COX-2 يجب أن تمتلك تأثيراً أقل على وظيفة الخلية الطبيعية، خاصة تلك الموجودة في السبيل الهضمي.

الاختلاف الرئيس بين آلية تأثير الأسبرين وباقي NSAIDs هو أن الأسبرين (وليس مستقلبه الفعّال، ساليسيليت) يؤستل ومن ثم يثبط بشكل غير عكوس السيكلوأكسيجياز، بينما التثبيط الناجم عن باقي الـ NSAIDs هو تثبيط عكوس. إن التثبيط غير العكوس للأسبرين ينجم عنه مدة تأثير أطول كمضاد للصفيحات.

C. **التأثيرات:** مشتقات حمض الأراشيدونيك هي وسائط التهابية هامة، تنقص مثبطات السيكلوأكسيجيناز التظاهرات الالتهابية، لا تمتلك تأثيراً على النسج المتأذية أو التفاعلات المناعية. تركيب البروستاغلاندين في الجملة العصبية المركزية التي تتنبه بالمولدات الحرارية (pyrogens) تتثبط بالـ NSAIDs، مما يؤدي لإنقاص الحمى (تأثير خافض للحرارة). إن الآلية المسكنة لهذه المواد غير مفهوم بشكل جيد. تفعيل الاحساسات الألمية المحيطية قد تنقص كنتيجة لإنقاص إنتاج البروستاغلاندين في النسيج المتأذية، إضافة لآلية التأثير المركزية. تتداخل مثبطات السيكلوأكسيجيناز أيضاً مع وظيفة الإرقائية للبروستاغلاندينات. وبشكل أكثر أهمية فإنها تنقص البروستاغلاندينات الواقية للخلية في الأنبوب الهضمي عن التنظيم الذاتي لوظيفة الكلية.

D. **الخواص الفارماكولوجية والاستعمال السريري:**

1. **Aspirin:** يمتلك الأسبرين ثلاثة جرعات علاجية: جرعة منخفضة (<300 ملغ/يوم) فعّالة في إنقاص تراكم الصفيحات، جرعة متوسطة (300–400 ملغ/يوم لها تأثير خافض للحرارة ومسكن، وجرعات عالية (2400–4000 ملغ/يوم) تستعمل كتأثير مضاد للالتهاب. يمتص الأسبرين بشكل ثابت ويماه في الدم والأنسجة إلى الاستيات (acetate) وحمض الساليسليت (salicylic acid). الساليسيلات هي مثبطة عكوسة غير اصطفائية للسيكلوأكسيجيناز. تطرح الساليسيلات بالنظام الحرائكي الأولي بالجرعات المنخفضة، نصف العمر 3–5 ساعات. الجرعات العالية (المضادة للالتهاب) يزداد نصف العمر إلى 15 ساعة أو أكثر ويصبح الإطراح من النموذج صفر. تطرح عن طريق الكلية.
2. **الـ NSAIDs الأخرى:** تمتص مضادات الالتهاب الأخرى غير الستروئيدية بشكل جيد بعد إعطائها الفموي. يمتلك Ibuprofen نصف عمر حوالي 2 ساعة، وهو نسبياً آمن وأرخص ثمناً بين الـ NSAIDs القديمة غير الاصطفائية: الـ indomethacin هو الـ NSAIDs الأقوى مع سمية أكبر. ومن الجدير بالانتباه إلى الـ Naproxen والـ Piroxicam لأنهما يمتلكان نصف عمر أطول (12–24 ساعة)، مما يقلل من تواتر الجرعة. الـ NSAIDs الأخرى هذه تستعمل في معالجة الألم الخفيف إلى المتوسط. خاصة الألم الالتهابي الذي يشاهد في التهاب المفاصل الرثواني والنقرس. تستعمل مثبطات COX-2 بشكل رئيس في الاضطرابات الالتهابية. تستعمل الـ NSAIDs الاصطفائية أيضاً في معالجة حالات أخرى تشمل عسرة الطمث، الصداع، بقاء القناة الشريانية عند الرضع الخدج. يلاحظ أن الـ Ketoralac يستعمل بشكل رئيس كمسكن جهازي، وليس كمضاد للالتهاب (يمتلك خصائص NSAIDs غير اصطفائية). وهو متوفر للحقن الخلالي.

F. **السمية:**

1. **الـ Aspirin:** إن التأثير غير المرغوب الشائع الذي ينجم عن الجرعات المضادة للالتهاب العلاجية هو عدم راحة معدية. الاستعمال المزمن ينجم عن تقرح معدي ونزف معدي معوي وتأثيرات كلوية تشمل قصور كلوي حاد والتهاب كلية خلالي. يزيد الأسبرين زمن النزف. عند ما يثبط تركيب البروستاغلاندين حتى الجرعات القليلة من الأسبرين لدى الأشخاص المصابين بفرط حساسية تجاه الأسبرين (خاصة المترافق مع بوليبات أنفية) قد يعانون من الربو نتيجة ازدياد تركيب الليكوترويئات. هذا النوع من فرط الحساسية تجاه الأسبرين يجعل من غير الممكن المعالجة أي من NSAIDs. الجرعات العالية من الأسبرين، لوحظ أنها تسبب طنين، دوار، فرط تهوية، وقلاء تنفسي. والجرعات العالية جداً من الدواء

تسبب حماض استقلابي، تجفاف، فرط حرارة، وهط وسبات، موت. الأطفال المصابون بأخماج فيروسية يكون لديهم خطورة أكبر لظهور تناذر راي (Rey's Syndrome): (تنكس كبدي شحمي مع اعتلال دماغي) في حال تم إعطاؤهم الأسبرين.

2. **الـ NSAIDs غير الاصطفائية:** تشبه الأسبرين، قد تسبب هذه العوامل اضطرابات هضمية مميزة. ولكن حدوثها أقل مما يحدثه الأسبرين وهناك خطورة من حدوث أذية كلوية بأي من NSAIDs خاصة عند المرضى الذي لديهم إصابة كلوية سابقة. حيث أن هذه الأدوية تطرح عن طريق الكلية، لذلك فإن الأذية الكلوية تؤدي إلى تراكيز مصلية أكثر سمية. الفنيل بوتازون، هو الأقدم من بين مضادات الالتهاب غير الستروئيدية، ويجب عدم استعماله بشكل مزمن كونه يسبب فقر دم لا مصنع وفقد المحببات. وقد تبين بأن الاندوميتاسين أيضاً يحدث تفاعلات سمية دموية خطيرة.

3. **مثبطات COX-2 الاصطفائية:** إن مثبطات COX-2 الاصطفائية قد تمتلك تأثيرات أقل خطورة على السبيل المعوي والذي يشمل القرحات الهضمية والنزف المعدي المعوي الخطير. الـ Celecoxib هو سلفوناميد وقد يسبب تفاعلات فرط حساسية عند المرضى المتحسسين على السلفوناميدات.

الأدوية المضادة للروماتيزم بطيئة التأثير، المعدلة للمرض (SAARDs, DMARDs)

A. **التصنيف والأدوية الرئيسة:** تمتلك هذه المجموعة المختلفة من العوامل (الجدول 36–1) تأثيرات مضادة للالتهاب في العديد من أمراض النسيج الضام. تدعى هذه العوامل المعدلة لأنها أظهرت أنها تبطئ أو تعاكس الأذية المفصلية. وهو تأثير لم يشاهد بالـ NSAIDs. وسميت أيضاً بطيئة التأثير لأنها تحتاج 6 أسابيع - إلى 6 أشهر حتى تظهر فوائدها. الستروئيدات القشرية السكرية قد تعتبر أدوية مضادة للالتهاب ذات نسبة تأثير متوسطة مثلاً أبطأ من الـ NSAIDs ولكنها أسرع من باقي DMARDs. ولكن **الستروئيدات القشرية السكرية** ذات سمية كبيرة بالاستعمال المزمن (انظر الفصل 39) ويحتفظ بها للسيطرة المؤقتة على الحالات المتفاقمة الشديدة.

B. **آليات التأثير:** إن آليات تأثير هذه الأدوية قليلة الوضوح، من المحتمل أن تؤثر الأدوية السامة للخلايا (مثل **Methotrexate**) بإنقاصها لعدد الخلايا المناعية المتوفرة للمحافظة على الاستجابة الالتهابية. إن آلية تأثير الـ **Sulfasalazine** تبدو أنها تختلف عن آليتها في التهاب الكولون القرحي. يبدو أن Sulfapyridine أكثر أهمية من 5-aminosalicylic acid. **Hydroxychloroquine** قد يتدخل بفعالية الخلايا اللمفاوية، ينقص الانجذاب الكيميائي للكريات البيض، يثبت الأغشية الليزوزمية، يتدخل بتركيب الـ DNA وRNA، ويلتقط الجذور الحرة. Penicillamine يبدو أنه يمتلك تأثيرات مضادة للالتهاب شبيهة للهيدروكسي كلوروكين. مركبات الذهب العضوية تبدل فعالية خلايا البالعات. الخلايا التي تلعب دوراً محورياً في التهاب المفاصل وتثبط فعالية البلعمة التي تقوم بها الكريات البيض متعددة النوى.

لقد تم إدخال العديد من الأدوية الجديدة من DMARDs. **Leflunomide** هو طليعة دواء يستقلب بسرعة إلى مركب يثبط أنزيم dihydrooratote dehydrogenase، الأنزيم المطلوب.

جدول 36–1: بعض الأدوية المضادة للداء الرثواني بطيئة التأثير.

اسم الدواء	استعمالات سريرية أخرى	السمية عندما يستعمل من أجل التهاب المفاصل الرثواني
Sulfasaluzine	مرض الكولونات الالتهابية	طفح، اضطراب هضمي، صداع، نقص الكريات البيض.
Hydroxychloroquine	مضاد الملاريا	طفح، اضطراب هضمي، سمية سمعية، اعتلال عضلي، اعتلال أعصاب محيطي
Methotrexate	مضاد سرطان	غثيان، تقرحات مخاطية، سمية دموية، مشوه
Cyclosporine	زرع الأنسجة	سمية كلوية، ارتفاع ضغط شرياني، اعتلال أعصاب محيطي
Lnfliximab	داء كرون	إنتان تنفسي علوي
Etanercept		تفاعلات مكان الحقن
leflunomide		مشوه، سمية كبدية، اضطراب هضمي، تفاعلات جلدية
مركبات الذهب Gold Compounds		العديد من التأثيرات غير المرغوبة، تشمل الإسهال: أكزيما، شذوذات دموية (فقر دم لا مصنع)
Penicillamine	مادة خالبة	العديد من التأثيرات غير المرغوبة تشمل بيلة بروتينية، أكزيما، اضطرابات هضمية، شذوذات دموية (فقر دم لا مصنع)

لتفعيل الخلايا اللمفاوية من أجل تركيب البيريميدين المطلوبة لتركيب RNA. تثبيط هذا الأنزيم في الخلايا اللمفاوية يؤدي إلى توقف الحلقة الخلوية. لا تتأثر الأنواع الخلوية الأخرى بنفس الدرجة بسبب إمكانية استعمالها لطرق حيوية كيميائية أخرى لتركيب البيريميدين. **Infliximab** و**etanercept** عبارة عن بروتينات متأشبة ترتبط مع العامل المنخر للورم - الفا(TNF-α) وتمنع تأثيره، ويبدو أن TNF-α السيتوكين الذي يلعب دوراً هاماً في الالتهاب المزمن.

C. **التأثيرات:** تستعمل الـ DMARDs عند المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني غير المستجيب للعوامل الأخرى. تستعمل هذه العوامل أيضاً في أمراض الروماتيزمية الأخرى مثل الذأب الحمامي الجهازي، والتهاب المفاصل المترافق بمتلازمة جوغون والهاب المفاصل الرثواني الشبابي.

D. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري:** يعطى methotrexate, Cyclosporine, Penicillamne, Sulfasalazine, Hydroxychloroquim وleflunomide عن طريق الفم. يعطى الـ Infliximab وetanercept عن طريق الحقن. تتوفر مستحضرات الذهب للاستعمال حقناً خلالياً (gold sodium thiomatate وaurothioglucose) وللاستعمال عن طريق الفم (auranofin).

E. **السمية:** جميع العوامل المعدلة للمرضى يمكن أن تسبب تأثيرات سمية شديدة أو مميتة، مراقبة المرضى باهتمام عندما يتناولون هذه المواد يعتبر إلزامياً التأثيرات غير المرغوبة الرئيسة مدونة في الجدول 36-I.

الاستيامينوفين Acetaminophen

A. **التصنيف والنوع الرئيس:** الأستيامينوفين هو الوحيد المتوفر دون وصفة طبية (OTC) كمسكن غير مضاد للالتهاب في الـ USA. الفيتاستين Phenacetin، وهو طليعة دوائية سامة تستقلب إلى الأستيامينوفين لا يزال متوفراً في بعض الدول الأخرى.

B. **آلية التأثير:** آلية التأثير المسكنة للأسيتامنيوفين غير واضحة. الدواء مثبط ضعيف للسيكلوأكسيجياز في الأنسجة المحيطية الذي يفسر نقص تأثيره المضاد للالتهاب. قد يكون الأستيامينوفين أكثر فعالية كمثبط لتركيب البروستاغلاندين في الجملة العصبية المركزية، وقد يكون ذلك سبب تأثيره المسكن والخافض للحرارة.

C. **التأثيرات:** الاستامينوفين مسكن وخافض للحرارة بنقصه التأثيرات المضادة للالتهاب والمضادة للصفيحات.

D. **الحرائك الفارماكولوجية الاستعمال السريري:** الأستيامينوفين فعّال له نفس استطبابات الجرعة المتوسطة للأسبرين. لذلك يفيد الأسيتومينوفين كبديل للأسبرين خاصة عند الأطفال المصابين بأخماج فيروسية وعند الأفراد الذي لا يتحملون الأسبرين. يمتص الأسيتامينوفين جيداً عن طريق الفم ويستقلب في الكبد. نصف عمر 2–3 ساعات عند الأشخاص ذوي الوظيفة الكبدية الطبيعية ولا يتأثر بأمراض الكلية.

E. **السمية:** التأثيرات للأسيتامينوفين مهملة ضمن الجرعات العلاجية في غالبية الأشخاص. لكن عند تناول جرعة زائدة منه أو عند المرضى المصابين بضعف كبدي شديد، فقد يكون الدواء شديد السمية للكبد. حدوث السمية الكبدية تتطلب الأكسدة إلى مركب متوسط سام للخلايا بالطور الأول من الاستقلاب بالأنزيمات P450. يحدث هذا في حال نقص ركائز تفاعلات الاقتران الطور الثاني (الاستيات والغلوكورونيد) (انظر الفصل 4). الأشخاص الذي يتناولون الكحول ثلاثة مرات أو أكثر في اليوم لديهم استعداد لحدوث السمية الكبدية المحدثة بالاسيتامينوفين (انظر الفصل 4 و 24).

مهارة حفظية: المسكنات الإفيونية ومعاكساتها
(انظر الفصل 31)

تعتبر الـ NSAIDs والأستيامينوفين ذو فائدة كبيرة فى معالجة الآلام الخفيفة إلى متوسطة، ولكن السيطرة الكافية على الآلام الشديدة عادة ما تتطلب المعالجة بالأفيونات.

1. اذكر دواء أفيونى قوي، متوسط وآخر ضعيف.
2. وصف باختصار التأثيرات غير المرغوبة للأفيونات القوية والمتوسطة.
3. ما هو الدواء الذي يجب أن يوصف فى حال فرط لجرعة الأفيونية.

جواب المهارة الحفظية موجودة في آخر هذا الفصل.

الأدوية المستعملة في النقرس

A. **التصنيف والأنواع الرئيسة:** يترافق النقرس مع ازدياد مخازن الجسم من حمض البول. تشمل الهجمات الحادة التهاب مفصلي ناجم عن ترسب بلورات حمض البول. تشمل الطرق العلاجية (1) إنقاص الالتهاب خلال الطور الحاد (بالكولشيسين، NSAIDs، أو الستروئيدات القشرية السكرية، الشكل 36-2)، (2) تسريع الاطراح البولي بإعطاء الأدوية الطارحة لحمض البول بالبول (بروبنيسيد، سلفين بيرازون) و (3) إنقاص تحول البورينات إلى حمض البول (بإعطاء الـ allopurimol) بتوسط أنزيم أكزانتين اكسيداز.

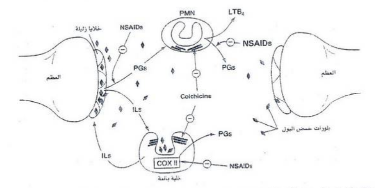
B. **الأدوية المضادة للالتهاب المستعملة في النقرس:**

1. **الآليات:** إن NSAIDs القوية مثل **indomethacin** فعّالة في تثبيط التهاب المفاصل النقرسي الحاد الالتهابي. تعمل هذه المواد من خلال إنقاص تشكل البروستاغلاندين ومن خلال البلعمة البلورية لخلايا البالعات (الشكل 36-2). **Colchicine**، مثبط اصطفائي لمجموع الأنابيب الدقيقة. عموماً فإن الكولشيسين سام للمغزل الانقسامي. الـ Tubulin ضروري للانقسام الطبيعي للخلية، الانقسام والعديد من العمليات الأخرى.

2. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري:** يفضل استعمال الأندومبتاسين أو الستروئيدات القشرية السكري في معالجة التهاب المفاصل النقرس الحاد. وعندما يمكن استعمال الكولشيسين فإن الجرعات المطلوبة منه تسبب اضطراب هضمي هامة خاصة الإسهال. تستعمل الجرعات القليلة من الكولشيسين للوقاية من هجمات النقرس الحادة عند المرضى الذين لديهم قصة هجمات متعددة حادة. يفيد الكولشيسين أيضاً في حمى البحر الأبيض المتوسط. وهو مرض غير معروف السبب يتظاهر بالحمى والتهاب الكبد والتهاب بريتوان والتهاب الجنب والتهاب مفاصل وأحياناً في الداء النشواني. الاندوميتاسين وبعض الستروئيدات القشرية السكرية والكولشيسين تستعمل فموياً، وهناك أيضاً مستحضرات للحقن الخلالي متوفرة في الستروئيدات القشرية السكرية والكولشيسين.

3. **التأثيرات:** تنقص NSAIDs والستروئيدات القشرية السكرية تركيب الوسائط الالتهابية من قبل الخلايا الالتهابية في المفصل بالنقرس. وبما أن الكولشيسين يتفاعل مع Tubulin ويتداخل مع الـ (microtubule) الأنابيب الدقيقة، لذلك يعتبر الكولشيسين سام للمغزل الانقسامي. إن الـ **Tubulin** ضروري لانقسام الخلية السليمة وكذلك للعديد من العمليات الخلوية.

4. **السمية:** قد يسبب الاندوميتاسين أذية كلوية وتثبيط نقي العظام. المعالجات قصيرة الأمد من الستروئيدات القشرية السكرية قد تسبب تبدلات سلوكية وضعف تحمل الغلوكوز. يجب ضبط جرعة الكولستين بدقة كونه يمكن أن يسبب أذية كبدية وكلوية شديدة. الجرعات الزائدة غالباً مميتة.



الشكل: 36-2: أماكن تأثير بعض الأدوية المضادة للالتهاب في المفصل النقرسي. تحرر الخلايا الزليلية المتأذية من بلورات حمض البول البروستاغلاندينات (PGs)، الانترلوكن (ILS) ووسائط التهابية أخرى. الكريات البيض عديد النوى (PMNS) الخلايا البالعة وخلايا التهابية أخرى تدخل إلى المفصل أيضاً وتحرر مواداً التهابية تشمل الليكوترويينات (مثل LTB4) حيث تجذب خلايا التهابية إضافية. يؤثر الكولشيسين على الأنابيب الدقيقة في الخلايا الالتهابية. تؤثر الـ NSAIDs على COX-2 في الخلايا المفصلية.

C . العوامل الطارحة لحمض البول:

1 . **الآلية:** العوامل الطارحة لحمض البول (**probencid, sulfinpyrazone**) هي أسس ضعيفة تنافس حمض البول على مستوى عود الامتصاص بآلية نقل الحمض الضعيف في الشدفة S_2 من الأنبوب البولي. الجرعات القليلة من هذه المواد تنافس حمض البول على الإفراز الأنبوب و(أحياناً) قد ترفع تراكيز حمض البول المصلي. يحدث ارتفاع في مستويات حمض البول بهذه الآلية عند استعمال الأسبرين (حمض ضعيف آخر) عندما يعطى بجرعة أكبر من المعدل.

2 . **التأثيرات:** تؤثر الأدوية الطارحة لحمض لبول بشكل رئيس في الكلية وتثبط إفراز عدد كبير من الحموض الضعيفة الأخرى (مثل البنسلين والميتوتراكزات) بالإضافة لتثبيط عود امتصاص حمض البول.

3 . **الحرائك الفارماكولوجية ولاستعمال السريري:** يعالج النقرس المزمن بإعطاء طارح لحمض البول أو البروبنسيد عن طريق الفم. ليست هذه الأدوية ذات فائدة في التهاب المفاصل النقرسي الحاد ويفضل إيقافها لمدة 1-2 أسبوع بعد الهجمات الحادة.

4 . **السمية:** قد تثير الأدوية الطارحة لحمض البول هجمة التهاب مفاصل نقرسي حاد خلال الطور المبكر من تأثيرها. يمكن تفادي ذلك بالإعطاء المتوافق للكولشيسين أو الأندوميتاسين. وبسبب كونها مواد سلفاميدية، فإن الأدوية الطارحة لحمض البول قد تتشارك بالتظاهرات التحسسية مع الأدوية السلفاميدية الأخرى (المدرات، المضادات الحيوية، خافضات سكر الدم الفموية).

D . **Allopurinol**

1 . **الآلية:** يتحول allopurinol إلى oxipurinol (alloxanthine) بتوسط أنزيم أكزانتين أكسيداز. يحول هذا الأنزيم الهيدراكزانتين إلى اكزنتين والاكزانتين إلى حمض البول. إن ال allopurinol و oxipurinol من المثبطات غير العكوسة لهذا الأنزيم.

2 . **التأثيرات:** إن تثبيط التحول إلى حمض البول يزيد من التراكيز الهيبواكزاتين والكزانتين انحلالاً وينقص تركيز حمض البول الأقل انحلالاً. وبالنتيجة يكون هناك تأهب أقل لترسب بلورات حمض البول في المفاصل والأنسجة.

3 . **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري:** يعطى ال allopurinol فموياً في تدبير النقرس المزمن، ويوقف عادة 1-2 أسبوع بعد هجمات النقرس الحاد من التهاب المفاصل. قد يستعمل اللوبيرينول في المعالجة الكيميائية للسرطان لإنقاص تشكل حمض البول من البورينات المتحررة نتيجة موت عدد كبير من الخلايا الورمية.

4 . **السمية والتداخلات الدوائية:** بشكل مشابه للأدوية الطارحة لحمض لبول، قد يؤهب اللوبيرينول لهجمات حادة من النقرس خلال الطور المبكر من المعالجة. قد يسبب اللوبيرينول عدم راحة هضمية ونادراً ما يحدث التهاب أعصاب محيطي والتهاب أوعية. يثبط اللوبيرينول استقلاب الميركابتوبورين والازوثيوبورين وهي أدوية تعتمد على أنزيم اكزانتين أكسيداز لاطراحها.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعات التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح المتغيرات الرئيسة بشكل كاف لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، يجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أية مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيس	المتغايرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
الأدوية المضادة للالتهاب Salicylates	Aspirin		Sodium Salicylate
ال NSAIDs غير الاصطفائية	Ibuprofen	Indomethacin, Ketorolac	Naproxen, أنواع أخرى
مثبطات اصطفائية لل COX-2	Celecoxib	Rofecoxib	
الأدوية المضادة للروماتيزم بطيئة التأثير	Methotrexate	Hydroxychloroquine Sulfasalazine	Infliximab, etanercept Leflunomide, Penicillamine gold
مجموعة الأستيامينوفين	Acetaminophen		Phenacetin
الأدوية المستعملة في النقرس			
الأدوية المضادة للالتهاب	Colchicine		NSAIDs,eg: indomethacine glucocorticoids
طارحات حمض البول	Probencid		Sulfinpyrazone
مثبطات اكزانتين اكسيداز	Allopurinol		

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة: اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. لا تشمل تأثيرات الأسبرين:
(A) ينقص الحمى
(B) ينقص تركيب البروستاغلاندين في النسج الملتهبة
(C) يضعف التنظيم الذاتي لوظيفة الكلية
(D) ينقص التأهب للنزف
(E) طنين ودوار

2. أي من الثنائيات التالية من التأثيرات الدوائي وآلية التأثير هي خاطئة؟
(A) تأثير اللوبيرينول في النقرس: يثبط أكسدة الهيبوأكزانتين
(B) التأثير المضاد للصفيحات للأسبرين: يثبط السيكلوأكسيجيناز
(C) التأثير المضاد للاضطراب النظم القلبي للهيدروكسي كلوروكين: تداخلة مع عمل الخلية اللمفاوية التائية
(D) التأثر الطارح لحمض البول للبروبنسيد: يزيد إفراز حمض البول من عروة هانلة
(E) غلق القناة الشريانية المفتوحة بالاندوميثاسين: حصر إنتاج البروستاغلاندين E في القناة عند الوليد

3. أي من التأثيرات التالية لا تحدث خلال التسمم بالساليسيلات؟
(A) فرط تهوية
(B) هبوط حرارة
(C) حماض استقلابي
(D) قلاء تنفسي
(E) طنين

4. أي من الأدوية التالية لا تفيد في عسر الطمث؟
(A) Aspirin
(B) Clochicine
(C) Ibyprofen
(D) Rofecoxib
(E) Naproxen

5. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يزيد التراكيز المصلية للجرعات العادية من الميثوتراكزات، حمض ضعيف يطرح بشكل رئيس من طريق البول؟
(A) Acetaminophen
(B) Allopurinol
(C) Colchicine
(D) Hydroxychloroqnine
(E) Probencid

6. الميزة الرئيسة لا Ketorolac عن الأسبرين هو أن الكيتورولاك:
(A) يمكن مشاركته بأمان مع مركب أفيوني مثل الكودئين
(B) يمكن الحصول عليه دون وصفة طبية (OTC)
(C) لا يطيل زمن النزف
(D) متوفر على شكل معد للحقن الخلالي يمكن من حقنة ضمن العضل أو الوريد
(E) أقل احتمالاً أن يسبب قصور كلية حاد عند مريض لديه ورم معينة من القصور الكلوي.

العبارات 7-8: حضرت امرأة عمرها 52 عاماً بألم شديد، ودفء ومضض في إبهام القدم اليسرى. أظهر فحص السائل المستخرج من المفصل الملتهب وجود بلورات حمض البول.

7. بمعالجة المرأة بالطور الحاد من هجمة النقرس. يمتاز استعمال الاندوميتاسين بدلاً من الكولشيسين بأن الاندوميتاسين هو
(A) أقل احتمالاً أن يسبب قصور كلية حاد
(B) أقل احتمالاً أن يسبب إسهال شديد
(C) أقل احتمالاً أن يثير نزف هضمي مفاجئ
(D) أكثر احتمالاً أن يقي من هجمات نقرس حادة
(E) أكثر احتمالاً أن ينقص أعراض الالتهاب

8. تعرضت المريضة خلال ستة الأشهر التالية بهجمتين من النقرس الحاد. التراكيز المصلية لحمض البول كانت مرتفعة، اتخذت القرار بوضعها على معالجة دوائية مزمنة لمحاولة وقايتها من الهجمات الحادة. أي من الأدوية التالية يمكن أن تستعمل لتنقص نسبة إنتاج حمض البول لدى هذه المرأة؟

(A) Allopurinol
(B) Aspirin
(C) Colchicine
(D) Hydroxychloroquine
(E) Probenecid

العبارات 9-10: حضرت امرأة عمرها 54 عاماً بأعراض وعلامات تتوافق مع التهاب مفاصل رثواني. اتخذ القرار للمعالجة البدئية بال NSAIDs.

9. ما هي الميزات التالية عند المريض التي تجعل من المكن استعمال لـ Celecoxib في معالجة التهاب مفاصلها؟
   (A) قصةٌ طفح شديد بعد المعالجة بصاد سلفاميدي
   (B) قصة نقرس
   (C) قصة داء قرحي هضمي
   (D) قصة بدء مفاجئ لتشنج قصبي بعد المعالجة بالأسبرين
   (E) قصة داء سكري نمط II

10. على الرغم من عدم السيطرة بشكل كافي على المرض لدى المريضة بال NSAIDs والميثوتراكزات لبعض الوقت. فإن أعراضها بدء تسوء وأشارت الدراسات الشعاعية لليدين تخريب متطور في العديد من مفاصل الأصابع. تم اعتبار المعالجة بدواء جديد من الخط العلاجي الثاني لالتهابي المفاصل الرثواني. هذا الدواء متوفر فقط كمستحضر للحقن الخلالي. وآلية تأثيره كمضاد وللالتهاب هو معاكسة العامل المنخر للورم.
    يمكن اعتبار الدواء أنه:
    (A) Cyclosporine
    (B) Etanercept
    (C) Penicillamine
    (D) Pnenylbutazone
    (E) Sulfasalazine

الأجوبة

1. يزيد الأسبرين بشكل واضح الميل للنزف (بتأثيراته المضاد للصفيحات). الجواب (D).
2. يثبط البرونيسيد عود امتصاص حمض البول في الأنبوب البولي القريب. (يحدث كلاً من إفراز وعود امتصاص الحموض الضعيفة في الأنبوب القريب، ليس في عروة هانلة). الجواب (D).
3. يترافق التسمم بالساليسيلات بفرط الحرارة، ليس هبوط حرارة، بسبب أن الدواء يسبب أكسدة فوسفورية غير مقترنة ينجم عنها ازدياد الاستقلاب. الجواب (B).
4. تنجم عسرة الطمث البدئية عن فرط إنتاج البروستاغلاندين $F_{2\alpha}$. مثبطات السيكلوأكسيجيناز من NSAIDs تكون ذو تأثير كبير في تخفيف الأعراض أكثر من المسكنات الأخرى. Colchicine، الذي ليس مسكناً وهو مضاد للالتهاب الوحيد في النقرس وحمى البحر الأبيض المتوسط، سوف لن يستعمل مطلقاً في هذه الحالة. الجواب (B).
5. الميثوتركزات، حمض ضعيف، يعتمد على الإفراز الأنبوبي الفعال في الأنبوب القريب ليطرح بشكل كاف. يتنافس البروبنسيد مع الميتوتركزات للارتباط بالناقل في الأنبوب القريب ولذلك ينقص من نسبة تصفية الميثوتركزات. الجواب (E).
6. يمتلك الـ Ketorolac تأثيرات NSAID نموذجية. فهو يطيل زمن النزف ويمكن أن يضعف وظيفة الكلية خاصة عند المرضى الذي لديهم مرضى كلوي سابق. الكيتورولاك غير متوفر دون وصفة طبية (OTC). ويستعمل بشكل رئيس كمادة للحقن الخالي في تدبير الألم. خاصة معالجة المرضى بعد العمل الجراحي. الجواب (D).
7. يمتلك الاندوميتاسين والكولشيسين فعالية متعادلة في معالجة النقرس الحاد. الكولشيسين الآن أكثر احتمالاً أن يستعمل في المعالجة المزمنة للوقاية من الهجمات الأخرى. الأندوميتاسين أكثر احتمالاً. ليس أقل. أن يثير تزف هضمي مفاجئ وقصور كلية حاد. الكولستين بجرعته المستعملة في معالجة النقرس الحاد يسبب بشكل متواتر إسهال هام. الجواب (B).
8. اللوبيرينول الدواء الوحيد المدون الذي ينقص إنتاج حمض البول. البرونبسيد يزيد اطراح حمض البول. الكولشيسين وهيدروكسي كلوروكين لا يؤثران على استقلاب حمض البول. يبطء الأسبرين فعلياً من الإفراز البولي لحمض البول ويرفع مستويات حمض البول في الدم، ويجب أن لا يستعمل في النقرس. الجواب (A).
9. الـ Celecoxib هو مثبط اصطفائي لـ COX-2 ويمتاز عن NSAIDs غير الاصطفائية بنقص سميته الهضمية. ويستعمل عند المرضى الذي يحتاجون لـ NSAIDs ولكن لديهم خطورة كبيرة أذيته الهضمية، مثل هؤلاء المرضى الذي لديهم قصة داء قرحي. Celecoxib هو سلفاميد، لذلك يجب تفاديه عند المرضى الذي

تحسس للسلفاميدات. يشبه كذلك جميع NSAIDs حيث يجب عدم استعماله عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية تجاه الأسبرين. ولا يقدم الـ Celecoxib أي ميزة عن باقي الـ NSAIDs عند المرضى المصابين بالنقرس أو السكري. الجواب (C).

10. Etanercept هو بروتين متأشب حيث يرتبط بالعامل المنخر الورمي ويمنع تأثيراته هذا العامل الالتهابية. الجواب (B).

جواب المهارة الحفظية: الأفيونات

(انظر الفصل 31)

1. المورفين هو الدواء الرئيس من الأفيونات القوية. Meperidine هو الدواء المتغاير المستعمل بشكل شائع كمسكن: Methadone مقلد قوي يستعمل ببرامج الصيانة عند مرضى المدمنين على الأفيونات. Oxycodone، Codeine وhydrocodone هي مقلدات معتدلة، بينما الـ propoxyphene هو مقلد ضعيف.
2. يحدث الإمساك والتركين بالجرعات العلاجية، يجب تدبير الإمساك بالملينات البرازية. الجرعات المفرطة من الأفيونات تسبب الحدقة الدبوسية، السبات وتثبيط تنفسي.
3. Naloxone، معاكس لمستقبل الأفيوني غير اصطفائي، وهو الترياق في حال فرط الجرعة الأفيونية.

الجزء VII : أدوية الغدد الصم

37 الهرمونات النخامية ما تحت المهادية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف هرمونات النخامي الأمامية وتأثيراتها.
- وصف هرمونات النخامي الخلفية وتأثيراتها.
- وصف الأدوية الرئيسة المستعملة كبدائل لهرمونات ما تحت المهادية - النخامية.
- تسمية الأدوية المستعملة في معالجة ضخامة النهايات وفرط البرولاكتين.

مفاهيم

تركب الغدة النخامية وما تحت المهاد العديد من الهرمونات التي تنظم الغدد الأخرى والأنسجة الموجودة في الجسم. تنظم هرمونات ما تحت المهاد (تسمى الهرمونات المحررة RFs) تحرر هرمونات النخامى الأمامية. تنقل هرمونات ما تحت المهاد والهرمونات الأخرى (الاكسيتوسين والفازوبرسين) إلى النخامي الخلفية حيث تتحرر منها إلى الدوران العام. صنفت الهرمونات الأكثر أهمية ومواقع تأثيرها في الجدول (37-1). كل هذه العوامل الغدية تعتبر ذات طبيعة ببتيدية عدا الهرمون المثبط للبرولاكتين (دوبامين).

جدول 37-1: الروابط الهرمونية ما بين تحت المهاد، النخامى، الغدة المستهدفة

هرمونات ما تحت المهاد	هرمونات النخامى	النسيج الهدف	هرمون العضو الهدف
الهرمون المحرر لهرمون النمو (GHRH)	هرمون النمو (GH)	الكبد	Somatomedins
سوماتوستاتين[1]	هرمون النمو (GH)	الكبد	Somatomedins
الهرمون المحرر للتيروثروبين (TRH)	الهرمون الحاث للدرق (TSH)	الدرق	Thyroxine triiodothyronine
الهرمون المحرر للستروئيدات القشرية (CRH)	الحاثة القشرية الكظرية (ACTH)	قشر الكظر	الستروئيدات القشرية السكرية والمعدنية الاندروجينات
الهرمون المحرر لحاثات الأقناد (GnRH or LHRH)	الحاثة الجريبية (FSH) الحاثة اللوتيئية (LH)	الأقناد	الاستروجين، البروجسترون التستوستيرون.
الهرمون المحرر للبروكلاتين (PRH)	البرولاكتين (PRL)	خلايا المفاوية الثدي	لميوكينات
اكسيتوسين	لا يوجد	العضلات الملساء خاصة الرحم	
الفازوبرسين	لا يوجد	الأنبوب البولي العضلات الملساء	

1. يثبط تحرر GH وTSH. وجد أيضاً في أنسجة السبيل الهضمي، يثبط تحرر الغاسترين والغلوكاكون والأنسولين.

هرمونا ما تحت المهاد

A. **الهرمون المحرر لهرمون النمو (GRRH):** يتألف من عدة ببتيدات كبيرة ذات فعالية GRRH، ويتوفر نوعين للاستعمال السريري من الببتيدات التركيبية القصيرة لها فعالية مشابهة لـ GRRH. تسبب هذه الببتيدات عند الأصحاء زيادة سريعة في مستويات هرمون النمو البلاسمية، وتستعمل بشكل رئيس لتقييم أسباب نقص هرمون النمو.

B. **السوماتوستاتين (الهرمون المثبط لتحرر السوماتوتروفين: SRIF):** هو عبارة عن عديد الببتيد مؤلف من 14 حمض أميني، يتواجد في البنكرياس وأجزاء أخرى من السبيل الهضمي بالإضافة للجملة العصبية المركزية. يثبط هرمون النمو بالإضافة لتثبيطه تحرر TSH والغلوكاكون والأنسولين والغاسترين. لا يعتبر السوماتوستاتين ذو فائدة سريرية بسبب قصر فترة تأثيره. **Octreotide**، عبارة عن مشابه للسوماتوستاتين مؤلف من ثمانية ببتيدات تركيبية ويمتلك فترة تأثير أطول، ويفيد في معالجة ضخامة النهايات والكارسينوئيد وأورام الناسترين والأورام المفرزة للغلوكاكون وأورام الغدد الأخرى. يجب أن يعطى Octreotide النظامي حقناً تحت الجلد 2-4 مرات باليوم. ولقد تبين أن إعطاء النظامي لفترة محدودة مفيد وجيد التحمل. يوصف أيضاً حقناً ضمن العضل كل أربع أسابيع في حال المعالجة طويلة الأمد.

C. **الهرمون المحرر للحاثة الدرقية (ثيروتروبين TRH):** يتألف من ثلاثة ببتيدات، ينبه تحرر الحاثة الدرقية من النخامى الأمامية. يزيد TRH إفراز البرولاكتين ولكن ليس له تأثير على تحرر هرمون النمو.

D. **الهرمون المحرر للحاثة القشرية الكظرية (CRH):** يتألف من 14 حمض أميني، ينبه إفراز كلاً من ACTH والبيتا اندورفين (a closely related peptide) من النخامى الأمامية. يمكن استعماله في تشخيص شذوذات إفراز الحاثة الكظرية (ACTH) لأن إفراز الـ ACTH من قبل الأورام غير النخامية (مثل الرئة) نادراً ما يستجيب لـ CRH، بينما يزداد إفراز النخامى في داء كوشينغ بعد التنبيه بالـ CRH.

E. **الهرمون المحرر لحاثات الأقناد (LHRH or GnRH):** يتألف من عشرة ببتيدات، ويعتبر **leuprolide** مركب غير ببتيدي يمتلك فعالية مشابهة لـ GnRH. إذا أعطي على شكل جرعات متقطعة (سيالات) تشبه الدورة الفيزيولوجية فإنه ينبه تحرر حاثات الأقناد. على العكس من ذلك فإن إعطاؤه المتواصل يسبب تثبيط تحرر حاثات الأقناد، ويحدث ما يسمى الإخصاء الطبي. يستعمل GnRH في التشخيص والعلاج (عندما يعطى بشكل متقطع) لحالات قصور الأقناد عند الذكور والإناث. تستعمل العديد من مشابهات GnRH مثل (buserelin, gosarelin, nafareline, leuprolide) لتثبيط إفراز حاثات الأقناد (إعطاءها متواصل) عند مرضى كارسينوما البروستات، وأورام أخرى حساسة للستروئيدات القندية، والبلوغ المبكر، وانتباذ بطانة الرحم. تستعمل أيضاً مقلدات GnRH لتثبيط تحرر حاثات الأقناد داخلية المنشأ عند النساء اللواتي يخضعن لتحريض الإباضة المنضبطة وفي مساعدة الإخصاب (الإخصاب الأنبوبي). **Ganirelix**، *معاكس* جديد لـ GnRH يستعمل للوقاية من الزيادة المفاجئة والمبكرة لهرمون (LH) اللوتئيني خلال تحريض الإباضة المنضبط.

F. **الهرمون المثبط للبرولاكتين (Dopamine, PIH):** يعتبر الدوبامين مثبط فيزيولوجي لتحرر البولاكتين، ولكن بسبب تأثيراته المحيطية والحاجة لإعطاءه عن طريق الخلال، فلا يعتبر مفيداً في السيطرة على إفراز البرولاكتين، لذا يستعمل الـ **bromocriptine** ومشتقات الأرغوت الفموية الأخرى (pergolide وcalpergoline) لإنقاص إفراز البرولاكتين سواء من الغدة الطبيعية أو من أورام النخامى.

> مهارة حتمية: الأدوية المسببة لفرط برولاكتين الدم
> **(انظر الفصل 29)**
>
> إن 25٪ من النساء المصابات بالعقم لديهن فرط إفراز برولاكيتن الدم، الذي يسبب سيلان الحليب، ندرة دم الطمث أو غيابه، عقم (متلازمة سيلان الحليب ـ العقم). بينما تعتبر الأورام المفرزة للبرولاكتين أكثر الأسباب شيوعاً لفرط برولاكتين الدم. وقد تنجم أيضاً عن بعض الأدوية التي تتدخل في ضبط تحرر البرولاكتين.
> 1. ما هي أنواع الأفعال الفارماكولوجية التي من الشائع حدوثها نتيجة فرط برولاكتين الدم؟
> 2. تسمية عدة أدوية تمتلك هذه التأثيرات الفارماكولوجية.
>
> *الأجوبة موجودة في آخر هذا الفصل.*

هرمونات النخامى الأمامية

A. **هرمون النمو (GH) السوماتوتروبين:** يتواجد شكلين هرمون النمو بتقنية تأشب الـ DNA: الـ Samatropin والـ Somatrem (وهو عبارة عن سوماتوتروبين مضاف إليه المثيونين). تعتبر هذه المركبات مفيدة في معالجة نقص هرمون النمو عند الأطفال والكهول. وغالباً ما تؤدي المعالجة بهرمون النمو عند الإناث المصابات بمتلازمة ترنر (Turner syndrome) لازدياد الطول النهائي لديهن. وكذلك المعالجة بهذا الهرمون تحسن النمو عند الأطفال الذين لديهم فشل في النمو الناجم قصور كلية مزمن أو خمج بالـ HIV وكذلك يمتلك الـ GH فعالية في معالجة الكهول المصابين بالإيدز المترافق مع الضعف والوهن. يستعمل هرمون النمو البقري المتأشب عند الماشية لتحسين إنتاج الحليب.

B. **هرمون الحاثة الدرقية (TSH):** يزيد هذا الهرمون العديد الببتيد من التقاط اليود في مستوى الخلايا الدرقية ويزيد كذلك من إنتاج الهرمونات الدرقية. استعمال الـ TSH كوسيلة تشخيصية للتمييز ما بين قصور الدرق البدئي والثانوي.

C. **الحاثة القشرية الكظرية (ACTH):** وهي عبارة عن ببتيد يتشكل من طليعة ببتيدية، قشرية ميلانية. وهذه الطليعة تعتبر مصدر للهرمون الحاث للخلايا الصباغية (الميلانين)، وللبيتا أندروفين، والميتا انكيفالين. يستعمل الـ **Cosyntropin**، المشابة التركيبي لـ ACTH لأغراض تشخيصية عند مرضى اضطراب إنتاج الستروئيدات القشرية.

D. **الحاثة الجريبية: (FSH):** وهو عبارة عن بروتين سكري ينبه تكون الأمشاج وتطور الأجربة عند المرأة وينبه تشكل الحيوانات المنوية عند الرجل، والمستحضر المستخدم عادة هو Urofollitropin المستخرج من بول المرأة بعد سن اليأس.

E. **الحاثة اللوتيئنية (LH):** تعتبر المنبه الرئيس لإنتاج الستروئيدات القندية، عند المرأة، ينظم الـ LH تطور الأجربة وحدوث الإباضة. لا يوجد مستحضر نقي لـ LH قيد الاستعمال. ويستعمل كبديل عنه **الهرمون المنمي المشيمي البشري (hCG)** الذي يمتلك بنية مماثلة تماماً لـ LH في معالجة قصور لاقناد عند الرجال النساء وكذلك يستعمل كجزء مساعد في الإباضة وفي البرامج التقنية للأخصاب.

F. **Menotropins:** وهو عبارة عن الموجهة القندية البشرية في سن اليأس، ويتألف من LH وFSH، وموجود في بول المرأة بعد سن اليأس. ويستعمل هذا المستحضر مشاركة مع الـ HCG في معالجة قصور الأقناد وفي تحريض الإباضة المنضبط وفي البرامج التقنية للإخصاب.

G. **البروكتين:** عبارة عن بروتين غلوكوزي مسؤول عن إفراز الحليب، ولا يستعمل في المعالجة.

هرمونات النخامى الخلفية

A. **الاكسيتوكسين:** عبارة عن عديد الببتيد يتم اصطناعية في النويات جنيب (البطينية ما تحت) المهادية وينقل عبر محاور الخلايا إلى النخامى الخلفية، حيث يتم تحرر هذا الببتيد إلى الدوران. بينه الاكسيتوسين تقلص الرحم ويستعمل غالباً عن طريق الوريد لتحريض وتقوية المخاض. وبسبب قدرته على إحداث تقلص في العضلات الملساء في الخلايا العضلية – الظهارية لغدة الثدي، فإنه يستعمل عند النساء المرضعات كارذاذ أنفي لتحريض إفراز الحليب من الثدي.

B. **الفازوبرسين (الهرمون المضاد للإدرار، ADH):** يتركب في النويات فوق البصرية لما تحت المهاد وثم يحرر إلى النخامى الخلفية. كما ذكر في القسم 15، يؤثر الفازوبرسين على مستقبلات V_2 ويزيد تركيب واندخال الأقنية المائية بآلية معتمدة على الـ cAMP، مما ينجم عنه زيادة نفوذية الماء على مستوى الأنبوب الجامع للكلية وهذا بدوره يسمح بعود امتصاص الماء على مستوى الحليمات البولية المفرطة التوتر، مما يسبب تأثير مضاد للإدرار. يسبب الفازوبرسين أيضاً تقلص في العضلات الملساء (كتأثير على V_1). **Desmopressin:** مقلدا انتقائي للفازوبرسين على مستوى مستقبلات V_2 ويستعمل في معالجة الداء السكري التفه النخامي.

قائمة الأدوية:

يبين الجدول 37-2 مشابهات الهرمونات النخامية وعوامل تستعمل من أجل تأثيراتها على الوظيفة الغدية النخامية. لقد تم وصف العديد من الهرمونات الطبيعية في الجدول 37-1 التي تستعمل أيضاً كأدوية.

الجدول 37-2:مشابهات الهرمونات النخامية وعوامل تستعمل بسبب تأثيراتها على الوظيفة النخامية الغدية.

الدواء	تأثيراته	استعمالاته السريرية	توصيات
Samatotropin	هرمون نمو	قصور النخامى	بروتينات تركيبية تأشبية somaterm يمتلك وظيفة ميثيوثين إضافية
Octreotide	مشابه للسوماتوستاتين	استعمالات عديدة لتثبيط الإفراز الغدي	مدة تأثير أطول من السوماتوستاتين الطبيعي.
Cosyntropin	مشابه لـ ACTH ينبه قشر الكظر	كبديل عن الستروئيدات السكرية التشخيص، تشنج الوليد (الصرع)	يتألف من 1-24 حمض أميني فعّال قطعة الـ ACTH
Leuprolide Goserlin nafarelin	مشابهات لـ GnRH	العقم والسرطان	تنبه الأقناد عند إعطاءها المتقطع، ويثبط الأقناد عند إعطاءها المتواصل.
Ganirelix	معاكس لـ GnRH	العقم	يثبط تحرر LH مباشرة
Urofollitropin	يمتلك فعالية مشابهة لـ FSH	العقم	معزول من بول المرأة
HCG	فعالية مشابهة لـ LH	العقم	معزول من بول المرأة
Menotropins	فعالية FSH وLH	العقم	معزول من بول المرأة
Bromocriptene Pergolide Cabergoline	تثبط تحرر البرولاكتين	توقف سيلان الحليب	قلويدات الأرغوت (مشتقات) ذات فعالية مقلد للدوبامين.
Dosmopressin	مشابه للهرمون المضاد للإدرار	البيلة التفهة النخامية	مقلد لمستقبلات V_2 مدة تأثيره أطول من الفازوبرسين (ADH)

الأسئلة

توجيهات: العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو بإتمام العبارات في نهاية النص. اختر واحد من الأجوبة المرقمة أو أتمم العبارة التي تعتبر الأفضل في كل حالة:

1. أي من المركبات التالية ليس هرموناً؟
   - (A) Bromocriptine
   - (B) Samatomedin
   - (C) Somatotropin
   - (D) Thyroxine
   - (E) Vasopressin

2. امرأة عمرها 29 عاماً، كانت بالأسبوع 41 من الحمل، قبلت في قسم المخاض لمدة 12 ساعة. على الرغم من أن التقلصات الرحمية كانت قوية ومنتظمة، كان لديها نقص قوة الدفع خلال الساعة الماضية. أي من الأدوية يمكن إعطاءها لتسهيل عملية المخاض عندها:
   - (A) Dopamine
   - (B) Leuprolide
   - (C) Oxytocin
   - (D) Prolactin
   - (E) Vasopressin

3. أي من هذه الهرمونات لا تتركب في منطقة ما تحت المهاد؟
   - (A) الهرمون المحرر القشري الكظري (CRH)
   - (B) الهرمون اللوتيئني (LH)
   - (C) الاكسيتوسين
   - (D) الهرمون المحرر للحاثة الدرقية (TRH)
   - (E) الفازوبرسين

4. هناك اختلاف هام ما بين الـ Leuprolide والدواء الجديد Ganirelix وهو:
   - (A) يمكن إعطاؤها عن طريق الفم
   - (B) يستعمل لوحده لعود الإخصاب عند الرجال والنساء المصابين بقصور الأقناد
   - (C) ينقص مباشرة إفراز حاثات الأقناد

(D) ينبه بشكل بدئي النخامى على إنتاج LH وFSH

(E) يجب أن يعطى بشكل متقطع

5. تبلغ امرأة من العمر 27 عاماً، لديها انقطاع طمث، عقم، وسيلان حليب عولجت بدواء أدى إلى عود الإباضة والطمث بنجاح. سؤلت المرأة قبل إعطاء الدواء حول أية مشاكل صحية عقلية سابقة. وكانت لا تعاني منها. نصحت أن تتناول الدواء فموياً. من المحتمل أن يكون الدواء الذي استعمل لمعالجة هذه المريضة:

(A) Bromocrptine
(B) Desmopressin
(C) حاثات الأقناد
(D) Leuprolide
(E) Octreolide

6. من هو الأقل احتمالاً أن يعالج بال Somatropin؟

(A) بقرة عمرها 3 سنوات في مزرعة ألبان
(B) فتاة عمرها 4 سنوات ذات طابع مورثي نوع XO
(C) طفل عمره 4 سنوات مصاب بقصور كلية مزمن ونقص في النمو
(D) صبي عمره 10 سنوات مصاب بسهاف وتبوال
(E) مريض عمره 37 عام مصاب بالإيدز طوله 180 سم ووزنة 52 كغ

7. تعتبر الهرمونات التالية مفيدة في تشخيص نقص الإفراز الغدي:

(A) CRH (الهرمون المحرر للحاثة القشرية الكظرية)
(B) Cosyntropin
(C) الهرمون المحرر لحاثات الأقناد (GRH)
(D) الهرمون المحرر للحاثة الدرقية (TRH)
(E) جميع ما ذكر أعلاه

8. رجل عمره 47 عاماً، يعاني من أعراض وعلامات ضخامة نهايات. أظهرت الدراسات الشعاعية وجود ورم نخامي كبير. كان العمل الجراحي مؤثر بشكل جزئي في السيطرة على المرض. عند هذه المرحلة المرضية أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تستعمل كمعالجة دوائية:

(A) Cosyntropin
(B) Resmopressin
(C) Leuprolide
(D) Octreotide
(E) Somatropin

9. أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تستعمل في سياق بروتوكول تحريض الإباضة المنضبط؟

(A) HCG
(B) Leuprolide
(C) Menotropins
(D) Pergolide
(E) Urofollitropin

الإجابات

1. ال Bromocritine، قلويد أرغوتي، لا ينتج من قبل الجسم. الجواب هو (A).
2. يعتبر الاكسيتوسين الدواء الوحيد المنبه بشكل مجدي تقلصات الرحم الجواب هو (C).
3. يتركب الهرمون اللوتيئين في النخامى الأمامية. الجواب هو (B).
4. إن Leuprolide مقلد للمستقبلات GnRH، بينما ال Ganirelix هو معاكس. وكلا الدوائين يستعملان لتثبيط تحرر حاثات الأقناد. يعمل ال ganirelix مباشرة بينما ال Leuprolide يعمل بعد حوالي أسبوع من استمرار فعاليته. الجواب هو (C).
5. البروموكريتين، مقلد لمستقبلات الدوبامين، ويستعمل لمعالجة متلازمة سيلان الحليب وانقطاع الطمث، التي ينجم عنها فرط إفراز الحليب. بسبب تأثيرات الدواء المركزية الدوباميزجية، يجب عدم استعمال الدواء عند المرضى الذي لديهم قصة فصام شخصية أو أخرى من الأمراض الفصامية النفسية. الجواب (A).
6. السوماتوتروبين، هرمون النمو البشري المتأشب، يحرض النمو عند الأطفال المصابين بمتلازمة حالات ترنر (ذوي الطابع الصبغي XO)، أو المصابين بقصور الكلية المزمن. ويساعد أيضاً التغلب عن مظاهر الوهن والضعف عند مرضى الإيدز. يحرض هرمون النمو البقري إفراز الحليب عند البقر. ولا يعتبر هرمون النمو مناسباً لمعالجة الصبي المصاب بتعدد بيلات وسهاف، الذي يعتبر شكلاً عرضياً للداء السكري. الجواب هو (D).

7. جميعها صحيحة. الجواب هو (E).
8. Octreotide مشابه السوماتوستاتين، يمتلك بعض الفعالية في إنقاص الإفراز الزائد من هرمون النمو المسؤول عن حدوث ضخامة النهايات. الجواب هو (D).
9. في تحريض الإباضة المنضبط، تتوجه الخطة إلى تثبيط الإباضة داخلية المنشأ بإعطاء مقلدات GnRH، لإحداث فرط تنبيه جريبي بإعطاء أدوية تمتلك فعالية FSH وLH، ومن ثم تحرض الإباضة بإعطاء HCG. الدواء الوحيد الذي لا يمتلك دوراً في هذه الآلية هو مقلد مستقبلات الدوبامين Pergolide الجواب هو (D).

إجابات المهارة الحفظية: أدوية تسبب فرط إفراز البرولاكتين
(أنظر الفصل 29)

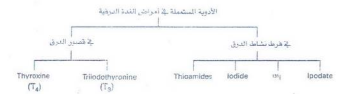
1. أدوية تحصر مستقبلات الدوبامين، تستطيع أن تسبب فرط إفراز البرولاكتين من خلال حصر التأثيرات التثبيطية للدوبامين الداخلي المنشأ على الخلايا النخامية التي تحرر البرولاكتين. وهناك أدوية قد تسبب فرط إفراز البولاكتين الدم وذلك من خلال إحداثها لنضوب أو نفاذ النورونات المركزية من الوسائط العصبية الأمينية واستعمال أدوية تثبط آلية تأثير الدوبامين ما تحت المهاد.
2. تعتبر الأدوية المضادة للذهان الأقدم (مثال فينوتيازين، هالوبيريدول)، مع تأثيراتها الحاصرة لمستقبلات الدوبامين -2 هي الأكثر احتمالاً لإحداثها فرط برولاكتين الدم الدوائي المنشأ (انظر القسم 29). هذه التأثيرات غير المرغوبة نادرة الحدوث باستعمال الأدوية المضادة للذهان الحديثة (مثال Olanzapine). الرزربين يمكن أن يسبب فرط برولاكتين الدم عن طريق نضوب مخازن الدوبامين من النورونات المركزية. الأدوية أو المجموعات الدوائية التي تسبب فرط برولاكتين الدم بآليات غير واضحة تماماً تضم: الميثل دوبا (خافض للضغط الشرياني)، الأمفيتامين، مضادات الكآبة الثلاثية الحلقة وغيرها من مضادات الكآبة والإفيونات.

أدوية الدرق ومضادات الدرق

الأهداف:

يجب أن تكون قادر على:

- تدوين الأدوية الرئيسة المستعملة في معالجة قصور الدرق.
- تدوين الأدوية الرئيسة المستعملة في معالجة نشاط الدرق ومقارنة بدء ومدة التأثير لكل منها.
- رسم تقريبي للسبيل الكيميائي الحيوي لتركيب وتحرر الهرمون الدرقي والإشارة إلى مواقع تأثيرا الأدوية المضادة للدرق.
- وصف المظاهر السمية الرئيسة للتيروكسين والأدوية المضادة للدرق.



الشكل 38-1: تصنيف الأدوية حسب ودورها في هذا الفصل.

مفاهيم:

تفرز الغدة الدرقية نوعين من الهرمونات: حموض أمينية حاوية على اليود (التيروكسين وتري يودوتيرونين) وببتيدات (كالسيتونين). يمتلك كلاً من التيروكسين وتري يودوتيرونين تأثيرات عامة على النمو والتطور والاستقلاب. بينما يعتبر الكالسيتونين هاماً في عملية استقلاب الكالسيوم وقد تم مناقشته في الفصل 41. يصف هذا الفصل الأدوية المستعملة في قصور الدرق وفي نشاط الدرق.

الهرمونات الدرقية:

A. **تركيب ونقل الهرمونات الدرقية:** تفرز الدرق نوعين من الهرمونات الحاوية على اليود: تري يودوتيرونين (T_3) والثيروكسين (T_4). يعتبر اليود ضروري لتركيب هذه الجزيئات ويتم الحصول عليه من الطعام ومن مستحضرات اليود. عملية التقاط اليود عملية فعّالة ويتركز اليود بكثافة عالية في الغدة الدرقية. يتعرض كلاً من التيروزين الثمالة البروتينية والتيروغلوبولين لليودنة في الغدة الدرقية ليشكلا التيروزين آحادي اليود (MIT) أو التيروزين ثنائي اليود (DIT). يتشكل التيروكسين من اتحاد جزيئتين من الـ DIT، بينما تري يودوتيرونين (T_3) يحتوي على جزئية MIT وجزيئة DIT، يتحرر بعض من T_3 من الدرق ولكن T_3 الموجود في الدوران فإنه يتشكل من نزع اليود من الـ T_4 على مستوى الأنسجة. بعد تحررهما من الدرق، يرتبط كلاً من T_3 وT_4 مع الغلوبولين الرابط للتيروكسين وهو البروتين الناقل في الدم.

تعتبر وظيفة الدرق منضبطة وذلك تحت تأثير الحاثة الدرقية المتحررة من النخامى وبتوافر اليود. إن ارتفاع مستوى الهرمون الدرقي يثبط تحرر الحاثة الدرقية، ومحدثاً تلقيم راجع سلبي للغدة النخامية. في داء كريفز، تحرر الخلايا اللمفاوية غلوبولين مناعي منبه للدرق (TSI ويسمى أيضاً الأضداد المنبهة لمستقبلات TSH) فتسبب انسمام درقي. وحيث أن هذه الخلايا اللمفاوية لا تخضع إلى تلقيم راجع سلبي، فإن التراكيز الدموية للهرمون الدرقي ربما تصبح عالية جداً.

تثبط تراكيز اليود العالية أكثر من المستوى الطبيعي يودنة التيروزين، ويعتبر هذا التأثير مفيداً في معالجة أمراض الدرق. بينما تنجم عن عدم كفاية اليود الوارد ضخامة في الغدة الدرقية (جدرة).

B. **آليات تأثير التيروكسين وتري يودوتيرونين:** T_3 أقوى عشرة مرات من T_4، حيث يتحول T_4 إلى T_3 في الخلايا الهدف، الكبد، الكليتين، وغالبية تأثيرات T_4 في الدوران ربما تكون ناجمة عن T_3.

يرتبط الهرمون الدرقي مع مستقبلاته على مستوى النواة ويسيطر على مورثات مسؤولة عن الحوادث الاستقلابية. تتواجد مستقبلات T_3 على شكلين ألفا وبيتا أحادية القسيمة. عندما تتفعل مستقبلات T_3 بالـ T_3 فيتم اتحاد القسيمات الآحادية α وβ لتشكل αα وββ أو αβ الثنائية. يرتبط المركب الثنائي الفعّال لـ T_3 مع DNA النواة المسؤولة عن تركيب RNA التي تحمل شيفرة بروتينات نوعية تتوسط بدورها أفعال الهرمونات الدرقية.

تختلف البروتينات التي يتم تركيبها تحت إشراف T_3 اعتماداً على نوع النسيج المؤثر فيه. فتشمل هذه البروتينات الـ $Na^+/K^+ATPase$، بروتينات تقلصية نوعية في العضلات الملساء والقلب. والأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدسم ومركبات هامة في تطور الدماغ، إلخ. ربما يمتلك T_3 أيضاً تأثيرات بتوسط مستقبلات غشائية في بعض النسج.

1. **تأثيرات الهرمون الدرقي:** تمتلك أدوية الدرق التأثيرات الآتية على مستوى الأعضاء والتي تشمل النمو والتطور للجملة العصبية، الهيكلية والجهاز التناسلي والسيطرة على استقلاب الدسم، والكاربوهيدرات، البروتين والفيتامينات. يلخص الجدول 38-1 نتائج زيادة فعالية الدرق (الانسمام الدرقي) وقصور الدرق (الوذمة المخاطية).

جدول 38-1: تأثيرات الهرمون الدرقي

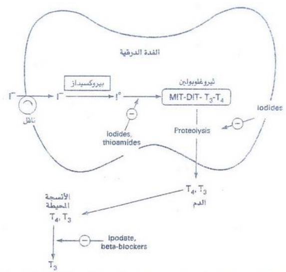
الجهاز	الانسمام الدرقي	قصور درقي
الجلد ملحقاته	دافئ، رطب، تعرق، عدم تحمل حرارة، شعر رقيق ناعم	جلد متوذم، بارد، تقصف الأشعار والأظافر
العين والوجه	تراجع الحافة العلوية الجفنية مع جحوظ وحملقة ووذمة حول الحجاج (مرض كريفز)	هبوط الأجفان، وذمة حول الحجاج، لسان كبير، وجه تنفخ غير مندب
القلب والأوعية	نقصان المقاومة الوعائية المحيطية زيادة نظم القلب، حجم الضخ، نتاج القلب والضغط النبضي قصور قلب عالي النتاج، زيادة التأثيرات	زيادة المقاومة الوعائية المحيطية، نقص نظم القلب، حجم الضخ القلبي ونتاج القلب والضغط النبضي، قصور قلبي ناقص النتاج، يظهر تخطيط القلب الكهربائي بطء قلبي تطاول مسافة PR، انصباب تاموري
جهاز التنفس	زلة تنفسية، نقص السعة التنفسية	انصبابات جنبية، فرط تهوية واحتباس CO_2
السبيل الهضمي	زيادة الشهية، زيادة حركية الأمعاء، نقص بروتين الدم	نقص الشهية، نقص حركات الأمعاء. حبن
العصبي المركزي	نرفزة عصبية وفرط حركية عدم استقرار عاطفي	نعاس، بطء تفكير عام، اعتلال عصبي
العضلي الهيكلي	ضعف ووهن عضلي، زيادة منعكسات وترية عميقة فرط كالسيوم الدم، تخلخل عظام	يبوسة ووهن عضلي، نقص استجابة منعكسات الوترية العميقة زيادة الفوسفاتاز القلوية، LDH وAST
البولي	تبدد بيلات خفيف، زيادة الصبيب الدموي البولي زيادة الرشح الكبي	ضعف اطراح الماء، نقص الصبيب الدموي الكلية، نقص الرشح الكبي
الدموي	زيادة تشكل الكريات الحمراء، فقر دم [1]	نقص تشكل الكريات الحمراء، فقر دم [1]
التناسلي	عدم انتظام الدورة الطمثية، نقص الإخصاب زيادة استقلاب ستروئيدات الأقناد	نزف طمثي، عقم، نقص الرغبة الجنسية، عنانة، قلة الحيوانات المنوية نقص استقلاب الستروئيدات القندية
الاستقلابي	ازدياد معدل الاستقلاب الأساسي، فرط سكر الدم ازدياد الحموض الدسمة الحرة، نقص الكولسترول والتري غليسريد	نقص معدل الاستقلاب الأساسي، بطء تقويض الأنسولين مع زيادة الحساسية له، ازدياد الكولسترول والتري غليسريد. نقص تقويض الهرمونات، نقص الحاجة للفيتامينات المنحلة بالماء والدسم، نقص إزالة سمية الأدوية

[1] فقر الدم المرافق لفرط نشاط الدرق هو من النوع سوي الصباغ وهو ناجم عن زيادة تحول وتقويض الكريات الحمراء. بينما فقر الدم المرافق لقصور الدرق قد يكون سوي الصباغ أو مفرط الصباغ أو ناقص الصباغ وقد يكون ناجم عن نقص معدل الإنتاج وزيادة امتصاص الحديد أو نقص امتصاص حمض الفوليك أو ربما يمثل حالة فقر دم خبيث مناعي ذاتي.

2. الاستعمال السريري: قد تشمل المعالجة بالهرمون الدرقي إعطاء التيروكسين (T_4) أو تري يودوتيرونين (T_3). ويعتبر الليفوثيروكسين (T_4) الشكل المفضل في معظم الحالات. T_3 (ليوثيرونين) سريع التأثير ولكن نصف عمره أقصر وأغلى ثمناً.
3. السمية: تتظاهر السمية بمظاهر الانسمام الدرقي (جدول 38-1). إن المرضى المسنين، المصابين بأمراض القلب والأوعية وهؤلاء المصابين بقصور درقي طويل الأمد، لديهم حساسية للتأثيرات المنبهة لـ T_4 على القلب. هؤلاء المرضى يجب أن يتناولوا جرعات بدئية منخفضة من T_4.

الأدوية المضادة للدرق

A. Thioamides: تشمل البروبيل تيوراسيل (PTU) والميثيمازول والتي تعتبر جزيئات صغيرة حاوية على الكبريت تعمل على تثبيط إنتاج الهرمون الدرقي بآليات متعددة. يعتبر حصر يودنة التيروزين في الغلوبولية الدرقي هو التأثير الأكثر أهمية (الشكل 38-2). بالإضافة ربما تحصر هذه الأدوية ازدواجية DIT وMIT. تستعمل هذه المركبات عن طريق الفم وهي مؤثرة عند غالبية المرضى غير المصابين باختلاطات فرط نشاط الدرق. بما أن هذه الأدوية تثبط تركيب الهرمون الدرقي أكثر من تثبيطها لتحرره، لذلك فإن بدء تأثيرها عادة بطيء ويتطلب عادة 3-4 أسبوع للتأثير العام.



الشكل 38-2: يبين أماكن تأثير الأدوية المضادة للدرق. I^-: شاردة اليود (Iodide)، I°: عنصر اليود. اليود المشع I^{131} (غير مبين بالشكل) الذي يخرب الغدة الدرقية من خلال الإشعاع.

إن إعطاء جرعة كبيرة من PTU يثبط تحول T_4 إلى T_3. إن الـ PTU أقل الـ Methimazloe في قدرته لعبور المشيمة ووجوده في حليب المرضع، ويجب أن يستعمل بحذر عند المرأة الحامل والمرضع. تشمل التأثيرات السمية اندفاعات جلدية (شائعة) وتفاعلات مناعية شديدة (نادرة) مثل التهاب الأوعية، نقص بروثرومبين، وفقد المحببات، هذه التأثيرات عادة قابل للعكس.

B. **املاح اليود:** تثبط أملاح اليود يودنة التيروزين وتحرر الهرمون الدرقي (الشكل 38-2)، تنقص هذه الأملاح أيضاً حجم وتوعية الغدة الدرقية مفرطة التصنع. وبما أن أملاح اليود تثبط تحرر وتركيب الهرمون الدرقي فإن بدء تأثيرها يكون سريعاً خلال 2-7 أيام. ولكن هذه التأثيرات عابرة، حيث تنجو الغدة الدرقية من حصر اليود بعد عدة أسابيع من العلاج. تستعمل أملاح اليود في تدبير العاصفة الدرقية «الانسمام الدرقي الشديد» وتحضير المرضى للعمل الجراحي. الأشكال المعتادة المستعملة من هذا الدواء هو محلول لوغول (potassium iodide و iodine) والمحاليل المشبعة من يود البوتاسيوم.

C. **اليود المشع:**
يلتقط اليود المشع I^{131} ويتركز في الغدة الدرقية وهو يتمتع بألفة كبيرة جداً للنسيج الدرقي لذلك فإن إعطاء جرعة كبيرة منه تتلف النسج الدرقي دون أن تؤذي الأنسجة الأخرى. يمتاز اليود المشع عن الـ Thioamides وأملاح اليود بأن إعطاء جرعة مؤثرة منه تسبب شفاء تام من الانسمام الدرقي دون الحاجة للجراحة. يجب أن لا يستعمل I^{131} عند النساء الحوامل والمرضعات.

D. **التباين الشعاعي الميودن الوسطي (Ipodate):** يثبط التباين الشعاعي الميودين الوسطي (Ipodate) بشكل فعّال تحول T_4 إلى T_3 عن طريق أنزيم 5`deiodinase في الكبد والكلية والأنسجة المحيطية الأخرى (الشكل 38-2). إن تثبيطه لتحرر الهرمون الدرقي ربما يلعب دوراً في آلية تأثيره. لقد أثبت أن الـ Ipodate مفيد جداً في قدرته على إنقاص تراكيز T_3 بسرعة في حالة الانسمام الدرقي.

E. **أدوية أخرى:** هناك أدوية أخرى تستعمل في معالجة الانسمام الدرقي تشمل حاصرات بيتا، البروبرانولول أيضاً يثبط أنزيم 5`deiodinase. وهذه العوامل مفيدة بشكل خاص في السيطرة على تسرع القلب والاضطرابات القلبية الأخرى التي تشاهد في سياق الانسمام الدرقي.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في هذه المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الأساسية الأصلية بشكل مفصل، والعوامل الهامة الأخرى يجب أن تميز انتماؤها إلى المجموعة الدوائية.

المجموعة الدوائية	الأدوية الأساسية	عوامل أخرى هامة
هرمونات الدرق	التيروكسين (T_4)، تري يوديودونيرونين (T_3)	
مضادات الدرق	بروبيل تيوراسيل، أملاح اليود، I^{131} ,Ipodate	Methimazole
متفرقات	Propranolol	

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير تامة من هذا القسم تتبع بأجوبة أو بجعل متممة للعبارات. أختر واحد من الأجوبة أو الجملة المتممة التي تكون الأفضل لكل حالة.

الفقرات (1-3): امرأة تبلغ من العمر 24 عام وجد لديها انسمام درقي، تبدو بحالة جيدة. وقد قرر وضعها على معالجة مضادة للدرق

1. تستعمل الأدوية الآتية أدناه في معالجة الانسمام الدرقي عند المرأة ما عدا:
   (A) Methimazole
   (B) Potassium lodide
   (C) Propylthiouracel
   (D) Radioactive lodide
   (E) Thyroglobulin

2. أقل التأثيرات السمية الدوائية في هذه الحالة تشمل:
   (A) شاردة اليود: اندفاع جلدي يشبه العد
   (B) Ipodate: اندفاع جلدي
   (C) ميتيمازول: نقص المحببات
   (D) بروبيل تيوراسيل: متلازمة شبيهة بالذئب الحمامي
   (E) اليود المشع: أذية شعاعية للمبيضين

3. انقطعت المريضة عن الإشراف الطبي قبل إعطاؤها المعالجة الدوائية، ولكنها عادة بعد ستة أشهر وكانت حامل بالشهر الثالث ولديها نقص وزنها مع رجفان واضح ونظم القلبي 120/ دقيقة. كانت حالة الانسمام الدرقي أسوأ مع ضخامة في الدرق وزيادة توعية. وقد قرر أن تصلح الاضطراب الدرقي جراحياً. قبل العمل الجراحي يجب أن يتم إنقاص حجم الغدة وانقاص توعيتها وذلك بإعطاء:
   (A) Iodide
   (B) Ipodate
   (C) Propranolol
   (D) Propylthiouracil
   (E) Radioactive lodide

4. لا تشمل أفعال التيروكسين الآتي:
   (A) تسرع نظم القلب
   (B) تناقص معدل الرشح الكبي
   (C) رجفان ناعم في العضلات الهيكلية
   (D) زيادة الشهية
   (E) تنبيه استهلاك الأكسجين

5. إعطاء أملاح اليود بجرعات كبيرة تسبب ما يلي عدا:
   (A) نقص حجم الغدة الدرقية
   (B) نقص توعية الهرمون الدرقية
   (C) نقص تحرر الهرمون الدرقي
   (D) نقص يودنة التيروزين
   (E) ازدياد التقاط I^{131}

6. تتضمن أعراض قصور الدرق ما يلي عدا:
   (A) جفاف وتسمك الجلد
   (B) زيادة الشهية

(C) كبر اللسان وسقوط الأجفان
(D) نعاس ونوم
(E) بطء نظم القلب

7. عند البدء بالمعالجة بالتيروكسين عند شخص مسن مصاب بقصور درقي مزمن، من الأهمية بمكان البدء بجرعات منخفضة لتفادي الآتي:
(A) جحوظ هياجي
(B) قصور كلية حاد
(C) انحلال دم
(D) فرط تنبه قلبي
(E) اختلاجات

توجيهات (الفقرات 8-10): تتألف الأسئلة التصالبية في هذا القسم من قائمة من خمسة احتمالات متبعة بعبارات عديدة مرقمة. اختر الحرف الأكثر مناسبة لكل واحد من العبارات المرقمة. يمكن أن يكون هناك أكثر من احتمال واحد لكل حرف.

(A) ^{131}I
(B) Ipodate
(C) Propoanolol
(D) Propylthiauraeil
(E) Triiodothyronine

8. تنقص من النسج المحيطية عند إعطاء التيوكسين.
9. التباين الشعاعي الوسطي يفيد أيضاً في الانسمام الدرقي.
10. يسبب تراجع دائم في نشاط الدرق.

توجيهات (الفقرات 11-13): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة. اكتب الأجوبة باختصار (جملة أو جملتين) ثم قارن أجوبتك مع الأجوبة الموجودة في نهاية هذا القسم.

امرأة عمرها 27 عاماً، أرسلت لتقييم مرض الغدة الدرقية. لديها قصة منذ ثلاثة أشهر من عدم التحمل الحرارة المتقطع، تعرق، رجفان، تسرع قلبي ووهن عضلي. لديها نقص وزن على الرغم من زيادة الشهية. رفضت أخذ أي مداواة قبل مشاهدتها من طبيب العائلة. كانت تأخذ نقوط اليود منذ تم مشاهدتها من قبل طبيبها وقد تناقصت الأعراض بناء على ذلك. وقد ساءت حالتها في الشهر الأخير.

أظهر الفحص السريري أن ضغط الدم 180/90 ملم زئبقي، نظم القلبي 115/دقيقة مع جحوظ خفيف وضخامة في الغدة الدرقية. أظهرت الفحوص المخبرية ارتفاع في مستوى التيروكسين والراتنج القابط لـ T3 والتقاط اليود المشع والأضداد المضادة للميكروزومات. وقد وضع تشخيص فرط نشاط درق مناعي (داء كريفز).

11. ما هو الإجراء العلاجي الذي يجب أن يتخذ في هذه الحالة؟ لماذا أنقصت نقط اليود التي كانت تؤخذ الأعراض في البداية ثم فقدت تأثيرها فيما بعد؟
12. ما هي فوائد ومخاطر المعالجة الدوائية في فرط نشاط الدرق؟
13. ما هو العلاج الذي يجب أن يعطى في حالة العاصفة الدرقية؟

الإجابات:

1. يحتوي التيروغلوبولين على التيروكسين المرتبط مع البروتين. ولا يستعمل هذا المركب مطلقاً في معالجة الانسمام الدرقي. الجواب هو (E).
2. كل التأثيرات السمية المدونة محتملة ما عدا الأذية الشعاعية للمبيضين. وذلك لأن اليود يتمتع بألفة كبيرة للدرق حيث يمكن إعطاء جرعات كبيرة منه دون أن يؤذي الأنسجة الأخرى. الجواب هو (E).
3. تفضل غالباً المعالجة الجراحية في فرط نشاط الدرق الذي يحدث في سياق الحمل لأنه أقل خطورة على الجنين. قبل الاستئصال الجراحي، يجب تحضير الغدة الدرقية كونها تكون موعاة بشدة، وذلك بإعطاء معالجة باليود قصيرة الأمد. تنقص هذه المعالجة من حجم الدرق ومن توعيته وتجعل العمل الجراحي أكثر أماناً.

إن المعالجة باليود لفترة قصيرة سوف لن تؤذي الجنين، يمكن وصف البروبيل تيوراسيل لمعالجة الانسمام الدرقي الأقل شدة الذي يحدث في سياق الحمل. الجواب هو (A).

4. يزيد الهرمون الدرقي من معدل الرشح الكبي. الجواب هو (B).

5. يمتلك اليود تأثير تلقيم راجع سلبي على الدرق وينقص نسبة التقاط اليود. الجواب هو (E).

6. تنقص الشهية في الوذمة المخاطية، كما تنقص نسبة الاستقلاب. الجواب (B).

7. المريض مصاب بقصور درق طويل الأمد، خاصة الشكل الخاص بالمسنين، وهو حساس جداً لتأثيرات التيروكسين المنبهة لوظيفة القلب. يمكن أن تسبب إعطاء جرعات نظامية من التيروكسين فرط تنبيه للقلب وقصور القلب. الجواب هو (D).

8. يتحول T_4 إلى T_3 في المحيط. الجواب (E).

9. إن الـ Ipodate عامل تباين شعاعي. الجواب (B).

10. إن اليود المشع هو العلاج الطبي الوحيد الذي يسبب تراجع دائم في فعالية الدرق. الجواب (A).

11. إن العلاج الرئيس لداء غريفز هو الجراحة، إن الأدوية المثبطة للدرق واليود الفعّال شعاعياً بجرعات كافية يؤدي لتخريب الغدة الدرقية. Ipodate عبارة عن اليود الحاوي على مادة بتباين أشعة X- والبروبرانولول كحاصر لبيتا ذات قيمة علاجية في حال الانسمام الدرقي الشديد.

المعالجة باليود (عادة محلول مشبع بيود البوتاسيوم) تفيد في إنقاص تحرر الهرمون الدرقي وإنقاص توعية الدرق قبل العمل الجراحي. ولكن في داء كريفز غالباً ما يحدث غياب التأثير المثبط لليود، وإن زيادة ركيزة اليود التي تتم في سياق العلاج ربما تسرع فعلياً من اشتداد المرض.

12. يعتبر اليود المشع هو العلاج المختار عند المرضى البالغين. تسبب هذه المعالجة شفاء دائم. (بالواقع، يعتبر قصور الدرق شائع الحدوث بعد المعالجة ويشتمل التدبير بإعطاء ليفوثيروكسين كعلاج معيض). لا يوجد إثبات على الرغم من المتابعة لمدة 35 عاماً بأن التعرض لليود المشع يسبب ازدياد في نسبة حدوث الأورام.

إن الأدوية المضادة للدرق بما فيها اليود (تم مناقشتها أعلاها) والـ Thioamides والبروبيل يتوراسيل والميتمازول هما الدوائين الأساسين في مجموعة الـ Thioamides. كل المرضى غالباً يستجيبون لهذه الأدوية. ولكن تحدث مضاعفات مناعية ليست نادرة، واندفاعات جلدية شائعة، نقص المحببات، يرقان ركودي، أذية الخلية الكبدية والتهاب جلدي. أكزيما توسفية غير شائعة.

يعتبر استئصال الدرق جراحياً المعالجة المختارة عند المرضى المصابين بضخامة درقية كبيرة جداً أو متعددة الفصوص. يعالج المرضى قبل العمل الجراحي بالأدوية المضادة للدرق حتى نصل للسوية الدرقية، ثم يعطى اليود لمدة أسبوعين قبل الجراحة لإنقاص توعية الغدة الدرقية.

13. إن المرضى المصابين بالنوب الدرقية (العاصفة الدرقية) لديهم أكثر من جهاز مشمول بالإصابة. وخاصة جهاز القلب والأوعية الذي يتظاهر بتسرع قلب، اضطراب نظم قلبي. وقصور قلبي شائع الحدوث. فرط فعالية الجملة العصبية الودية والتي تعتبر من الأسباب الرئيسة للتأثيرات القلبية. تتأثر أيضاً الجملة العصبية المركزية وربما تشمل الأعراض إثارة وهذيان وسبات.

Ipodate، يثبط تحويل الـ T_4 إلى الـ T_3، يفيد في إنقاص شدة العاصفة الدرقية. يفيد أيضاً إعطاء الأدوية الحالة للودي ويعتبر البروبرانولول الدواء الشائع الاستعمال. يثبط تحرر أي هرمون من الدرق بإعطاء يوديد الصوديوم وريدياً ويتبع بإعطاء يوديد البوتاسيوم فموياً، يتثبط التركيب بإعطاء الأدوية المضادة للدرق فموياً أو عن طريق الخلال عند الضرورة. تستعمل أحياناً الستروئيدات القشرية.

39 الستيرئيدات القشرية ومعاكساتها

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الطرق الرئيسة لتركيب الستروئيدات القشرية السكرية.
- تدوين عدة ستروئيدات قشرية سكرية واختلاف هذه العوامل عن الهرمون الطبيعي.
- وصف التأثيرات الطبيعية للستروئيدات المعدنية مع وصف لواحد من العوامل التركيبية في هذه المجموعة.
- تدوين الاستطبابات التي تستعمل فيها الستروئيدات القشرية الكظرية في الاضطرابات الكظرية وغير الكظرية.

مفاهيم:

إن الستروئيدات القشرية عبارة عن هرمونات ستروئيدية تنتج من قشر الكظر. وتتألف من نوعين رئيسين من الناحية الفيزيولوجية والدوائية: (1) الستروئيدات القشرية السكرية، التي تمتلك تأثير هام على الاستقلاب الوسطي، التقويض، الاستجابة المناعية، والالتهابية. (2) الستروئيدات القشرية المعدنية، التي تنظم عود امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم على مستوى الأنبوب الجامع للكلية. هذا الفصل سوف يراجع الستروئيدات القشرية السكرية والمعدنية والمعاكسات الستروئيدات القشرية الكظرية (الشكل 39-1).

الستروئيدات القشرية السكرية:

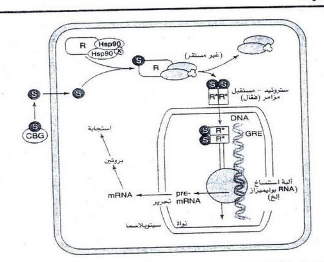
A. آلية التأثير: تدخل الستروئيدات القشرية لداخل الخلية وترتبط مع مستقبلات سيتوبلاسمية التي تنقلها إلى داخل النواة. ينبه مركب ستروئيد - مستقبل مورثة التعبير عن طريق الارتباط مع عناصر الاستجابة الستروئيدية القشرية السكرية (GREs) أو عناصر نوعية للستروئيدات القشرية المعدنية (الشكل 39-2). هناك استجابات نسيجية نوعية للستروئيدات وذلك بسبب وجود منظمات بروتينية مختلفة لكل نسيج تسيطر على مركب مستقبل - هرمون ويعطى جواب نوعي لكل عنصر.

B. التأثيرات النسجية والعضوية:

1. تأثيرات استقلابية: تنبه استحداث الغلوكوز، وكنتيجة لذلك ترفع سكر الدم وتقويض بروتين العضلات.



الشكل 39-1: يبين الأدوية التي تم مناقشتها في هذا الفصل.



الشكل رقم 39-2: آلية تأثير الستيروئيدات القشرية السكرية. يبين هذا الشكل التداخل مع الستيروئيد، S (مثال كورتيزول)، مع مستقبله R، ومن ثم الحوادث المتتابعة في الخلية الهدف. يتواجد الستيروئيد في الدم مع غلوبولين رابط للستيروئيدات القشرية CBG، ولكنه يدخل الخلية على شكل جزئية حرة. يرتبط المستقبل داخل الخلية مع بروتينات مثبتة تضم بروتين الصدمة الحراري (Hsp90) (heat shock protein) والعديد من البروتينات الأخرى، ممثلة بالحرف X في الشكل. عندما يرتبط هذا المستقبل مع جزئية الستيروئيد فتتحرر Hsp90 والجزئيات المرتبطة معه. يدخل ستيروئيد - مستقبل لداخل النواة على شكل مماكب (مزامر)، فيرتبط مع عنصر الاستجابة الستيروئيد القشرية السكرية (GRE) على الجين (المورثة) وينظم التناسخ الجيني باسطة أنزيم RNA بوليميراز II والعوامل التناسخية المرافقة. فيتم تحرير mRNA وإرساله باتجاه السيتوبلاسما من أجل إنتاج البروتين، الذي يشكل الاستجابة الهرمونية النهائية.

وتنبه إفراز الأنسولين. تنبه حل واستحداث الدسم، مع ازدياد ترسب الشحوم من مناطق معنية من الجسم مثل الوجه (الوجه البدري) والكتفين والظهر (سنام بوفالو).

2. **تأثيرات تقويضية:** تسبب الستروئيدات القشرية الكظرية السكرية تقويض بروتين العضلات، بالإضافة للنسج الضامة واللمفاوية، الشحمية الجلد تحت تأثير التراكيز العالية من هذه الستروئيدات. وتسبب تخلخل العظام من خلال تأثيراتها التقويضية على العظام وتثبط النمو عند الأطفال.

3. **تأثيرات مثبطة للمناعة:** تثبط الستروئيدات القشرية السكرية بعض الآليات التي تشمل الوظائف المناعية بتوسط الخلية، خاصة التي تعتمد على اللمفاويات. هذه العوامل سامة للخلايا اللمفاوية وتعتبر عامل علاجي هام في سرطانات الدم. لا تتدخل الأدوية بالتطور الطبيعي للمناعة المكتسبة ولكن تؤخر تفاعلات رفض الأعضاء المزروعة عند المرضى.

4. **تأثيرات مضادة للالتهاب:** تمتلك الستروئيدات القشرية السكرية تأثيرات كبيرة على وظيفة وتوزع الكريات البيضاء. تزيد هذه الأدوية من العدلات وتنقص من اللمفاويات، الحمضات والأسسات والوحيدات. وتثبط هجرة الكريات البيض. تتضمن الآليات الكيميائية الحيوية المستبطنة لهذه التأثيرات الخلوية تحريض تركيب مثبط للفوسفوليباز A_2- (انظر الفصل 18)، تنقص من mRNA في أنزيم سيكلوأكسيجناز -2 (COX-2) وتنقص الانترلوكن 2- و3 (IL3 وIL2) وتنقص من العامل المفعل للصفيحات (PAF) الذي يعتبر سيتوكين مضاد للالتهاب.

5. **تأثيرات اخرى:** يحتاج للستروئيدات القشرية السكري مثل الكورتيزول من أجل الإطراح الطبيعي البولي لأي حمولة مائية، تملك هذه الستروئيدات أيضاً تأثيرات على الجملة العصبية المركزية. إعطاء جرعات كبيرة منها (خاصة لفترات طويلة) تسبب هذه الأدوية اضطراب سلوك شديد. وتنبه الجرعات الكبيرة الإفراز الحمضي المعدي وتنقص المقاومة لتشكل القرحة الهضمية.

C. **الستروئيدات القشرية السكرية الهامة:**

1. **الكورتيزول:** يعتبر الكورتيزول الستروئيد القشري السكري الرئيس (هيدروكورتيزون). ينظم إفرازه الفيزيولوجي بواسطة الـ ACTH ويختلف خلال اليوم (النظم اليومي)، يصل لذروته في الصباح، وأدنى تركيز له حوالي منتصف الليل. في البلاسما، يرتبط 95٪ من الكورتيزول مع الغلوبولين الرابط للستروئيدات القشرية، عند إعطاء الكورتيزون كدواء، يمتص بشكل جيد من السبيل الهضمي. ويصفى من الكبد وهو ذو فترة قصيرة التأثير مقارنة مع مجموعات الستروئيدات القشرية السكرية التركيبية (جدول 39-1). على الرغم من أنه ذو نفوذية ضئيلة عبر الجلد، فإن الكورتيزول يمتص بثبات عبر الجلد والأغشية المخاطية الملتهبة.

تمتلك جزئية الكورتيزول أيضاً قدرة ضئيلة ولكنها هامة في احتباس الأملاح (تأثير الستروئيدات القشرية المعدنية). وهذا يكون سبب هام لارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى المصابين بورم كظري أو ورم نخامي مفرز للـ ACTH (داء كوشينغ).

2. **الستروئيدات القشرية السكرية التركيبية:** تعتبر آلية تأثيرها مطابقة تماماً لآلية تأثير الكورتيزول. أعداد كبيرة منها متوفرة للاستعمال، بردنيزون ومستقلبه الهام بردنيزولون، ديكساميتازيون والتريام سينولون. تمتاز خصائصها (مقارنة مع الكورتيزول) بأن نصف عمرها الحيوي أطول ومدة تأثيرها أطول أيضاً، وقدرتها على حبس الملح أقل، وقدرتها على أختراق الحواجز الدسمة أفضل عند تطبيقها الموضعي (جدول 39-1).

لقد تطورت ستروئيدات قشرية سكرية خاصة للاستعمال عند مرضى الربو والحالات الأخرى تمتاز بفعالية سطحية جيدة على مستوى الأغشية المخاطية بينما يتم تفادي تأثيراتها الجهازية. يخترق الـ **Beclomethasone** و**budesonide** الأغشية المخاطية الهوائية بثبات ولكن نصف عمرها الحيوي قصير بعد دخولها الدم، لذلك فإن تأثيراتها الجهازية والسمية أقل بكثير.

D. **الاستعمالات السريرية:**

1. **اضطرابات الكظر:** تعتبر الستروئيدات القشرية السكرية ضرورية للحفاظ على الحياة عند مرضى قصور قشر الكظر المزمن (داء أديسون) والحاد المترافق مع صدمة مهددة للحياة، إنتان، أو رضوض. وتستعمل أيضاً في بعض أنواع فرط تصنع الكظر الخلقي، التي يتم فيها تركيب أشكال شاذة مع الستروئيدات القشرية السكرية بتأثير شبيه الـ ACTH. في مثل هذه الحالات، توصف الستروئيدات القشرية السكرية التركيبية القوية التأثير لتثبيط بشكل كافٍ إفراز الـ ACTH وبالتالي تنقص من تركيب الستروئيدات الشاذة.

2. **اضطرابات غير الكظرية:** تستجيب العديد من الاضطرابات للمعالجة بالستروئيدات القشرية السكرية. بعضها ذات طبيعة التهابية أو مناعية (مثل، الربو، رفض الأعضاء المزروعة، أمراض الكولاجين، الجحوظ العيني). وهناك تطبيقات أخرى لها معالجات سرطانات الدم، الاضطرابات العصبية، الإقياء المحدثة بالمعالجة الكيماوية، فرط كالسيوم الدم، داء الجبال المرتفعة. Betamethasone، عبارة عن ستروئيد قشري سكري ذو ارتباط ضعيف مع البروتين، يعطى للحامل لتسريع نضج أغشية رئة الجنين خلال المخاض الباكر. تختلف درجة فائدتها باختلاف الاضطرابات، وقد تحدد استعمالها المزمن بسبب تأثيراتها السمية.

E. **السمية:** يمكن التنبأ بمعظم التأثيرات السمية للستروئيدات القشرية السكرية من خلال تأثيراتها الموصوفة سابقاً. بعضها مهددة للحياة وتشمل تثبيط الكظر (ناجم عن تثبيط إفراز الـ ACTH)، تأثيرات استقلابية (تثبيط النمو، الداء السكري، ضمور عضلي، تخلخل عظام)، احتباس الملح وذهان، تشمل الطرق المتبعة لإنقاص هذه التأثيرات السمية اللجوء إلى تطبيقها الموضعي (ارذاذ عند مرضى الربو)، إعطاؤها اليومي المتناوب (لإنقاص تثبيط النخامى)، وإقلال الجرعة حالما يتحقق الجواب العلاجي.

جدول 39-1: خصائص الستروئيدات القشرية.

العامل	مدة تأثيرها (ساعات)	قدرتها المضادة للالتهاب[1]	قدرتها الحابسة	فعاليتها الموضعية
الستروئيدات السكرية البدئية Cortisol	12-8	1	1	0
Prednisone	24-12	4	0.3	(+)
Triamcinolane	24-15	5	0	+++
Dexamethasone	36-24	30	0	++++
الستروئيدات القشرية المعدنية Aldosterone	2-1	0.3	3000	0
Fludrocortisone	12-8	10	125-250	0

[1] نسبة للكورتيزول.

لتفادي قصور الكظر عند المرضى المعرضين للمعالجة الطويلة الأمد ربما يحتاج لإعطاء جرعات مضغوطة (عالية) خلال الأمراض الخطيرة وقبل العمل الجراحي. والمرضى المراد سحب الستروئيدات القشرية السكرية لديهم يجب إنقاص الجرعة تدريجياً خلال فترة عدة أشهر للسماح بعود نشاط الغدة الكظرية الطبيعي.

الستروئيدات القشرية المعدنية:

A. **الألدوسترون:** يعتبر الألدوسترون الستروئيد القشري المعدني الرئيس في جسم الإنسان، الذي ذكر دوره في ارتفاع الضغط الشرياني سابقاً (انظر فصل 1i)، ويضبط إفرازه بواسطة الانجيوتانسين -II (انظر فصل 17). ينظم إفراز الالدوسترون بواسطة ل ACTH وجملة الرينين - انجيوتانسين وهو هام لتنظيم حجم الدم وضغط الدم (انظر الشكل 6-4). الدوسترون ذو نصف عمر حيوي قصير وفعالية ستروئيدية قشرية سكرية قليلة (الجدول 39-1). وله نفس آلية تأثير الستروئيدات القشرية السكرية.

B. **ستروئيدات قشرية معدنية أخرى:** تشمل ال دوكسي كورتيكوسترون وهو عبارة عن طليعة طبيعية للألدوسترون، **والفلودروكورتيزون**. ويمتلك الفلودروكورتيزون فعالية قشرية سكرية هامة بسبب أن مدة تأثيره طويلة (الجدول 39-1). لذا يفضل استعماله في المعالجة المعيضة بعد استئصال الكظر وفي الحالات الأخرى التي تكون المعالجة بالستروئيدات المعدنية فيها مطلوبة.

معاكسات الستروئيدات القشرية:

A. **معاكسات على مستوى المستقبلات:** Spironolactone، معاكس للألدوسترون على مستقبلاته، وتم مناقشته مع المدرات (انظر الفصل 15). **Mifepristione (RU 486)** وهو مثبط للستروئيدات القشرية السكرية على مستوى المستقبلات بإضافة لتثبيطة لمستقبلات البروجسترون. (انظر فصل 39). واستعمل في معالجة داء كوشينغ.

B. **مثبطات تركيب الستروئيدات القشرية:** تستعمل العديد من الأدوية في معالجة سرطانة الكظر عندما تكون المعالجة الجراحية غير ناجحة أو ممكنة التطبيق بسبب وجود انتقالات. أهم هذه الأدوية: **Ketoconazole, aminoglutethimide, metyrapone**. ال Ketoconazole (مضاد فطري) يثبط أنزيمات P450 الضروري لتركيب جميع الستروئيدات ويستعمل في العديد من الحالات التي يكون فيها حاجة لإنقاص مستوى الستروئيدات مثل كارسينوما الكظر، الشعرانية، سرطان الثدي، يحصر ال Aminoglutithimide تحول الكولسترول إلى ال Pregnenolone ويثبط أيضاً تركيب جميع الستروئيدات الفعالة هرمونياً. ويمكن استعماله مشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة سرطان الكظر القشري المنتج للستروئيد. يثبط ال Metyrapone التركيب الطبيعي للكورتيزول ولكن لا يؤثر على طلائع الكورتيزول، ويمكن استعمال الدواء في الاختبارات التشخيصية لوظيفة الكظر.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة تم ناقشتها في هذا الفصل. الأدوية الرئيسة يجب تعلمها بالتفصيل. الاختلافات الرئيسة فيما بينها يجب تمييزها وكذلك ميزاتها الرئيسة، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة لأي مجموعة نوعية تنتمي.

المجموعة	الأدوية الرئيسة	الاختلافات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
المقلدات الستروئيدات القشرية السكرية	Cortisol (Hydrocortisone) Prednisole	Dexamthasom, triamcinolone beclomethasone	Triamcinolone acetonide
الستروئيدات المعدنية	Aldosterone	Fludrocortisone	
المعاكسات معاكسات المستقبلات	Spironolactone	Mifepristone	
مثبطات التركيب	Aminoglutithimide Metyrapone	Ketoconazole	

الأسئلة:

توجيهات: كلاً من هذه العبارات المرقمة أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للأجوبة في نهاية هذا القسم اختر الحرف أو العبارة المتممة الأفضل في كل حالة.

1. لا تشمل تأثيرات الستروئيدات القشرية السكرية الآتي:
   - (A) تبدل ترسب الشحوم
   - (B) ارتفاع غلوكوز الدم
   - (C) تزيد تركيب بروتينات الجلد
   - (D) تثبيط تركيب الليكوترووينات
   - (E) تنقص من لمفاويات الدوران
2. لا تشمل التأثيرات السمية للستروئيدات القشرية السكري الآتي:
   - (A) تثبيط النمو
   - (B) ارتفاع الضغط الشرياني
   - (C) نقص سكر الدم
   - (D) ذهان
   - (E) احتباس الملح
3. رجل عمره 46 سنة مصاب بداء كوشينغ الناجم عن ورم كظري. أي من الأدوية التالية يمكن أن تنقص من الأعراض والعلامات لديه:
   - (A) Betamethasone
   - (B) Cortisol
   - (C) Fludrocortisone
   - (D) Ketoconazole
   - (E) Triamcinolone
4. في معالجة فرط تصنع الكظر الخلقي حيث يوجد زيادة إنتاج طلائع الكورتيزون الناجم عن نقص فعالية الأنزيم 12-β-hydroxylase، فإن الهدف من إعطاء الستروئيدات القشرية السكرية هو:
   - (A) تثبيط تركيب الالدوسترون
   - (B) تصحيح وظيفة الكلية
   - (C) الوقاية من نقص سكر الدم
   - (D) استعادة الوظيفة المناعية الطبيعية
   - (E) تثبيط إفراز الـ ACTH
5. إن عنصر الاستجابة الستروئيدي القشري السكري هو:
   - (A) بروتين منظم، يسيطر على التداخل بين مستقبلات الستيروئيدية الفعّالة والـ DNA
   - (B) عبارة عن DNA قصير يرتبط بشدة مع RNA بوليميراز
   - (C) بروتين صغير يرتبط مع مستقبلات ستروئيدية غير مشغولة يمنعها من التبدل
   - (D) متوالية نكلوتيد نوعي يمكن تمييزها من قبل مركب هرمون . مستقبل هرمون ستروئيدي
   - (E) جزء من مستقبل ستروئيدي يرتبط مع الـ DNA
6. إن الستروئيدات القشرية السكرية لم تثبت فائدتها في معالجة الحالات التالية:
   - (A) ابيضاض اللمفاوي الحاد
   - (B) داء أديسون
   - (C) الربو
   - (D) الإقياء المحرضة بالمعالجة الكيميائية
   - (E) تخلخل العظام.
7. عند المرضى المعالجين معالجة طويلة الأمد بالستروئيدات القشرية ويرغبون الآن بإيقاف الدواء، فإن السحب التدريجي للستروئيدات القشرية السكرية مطلوب للسماح بالشفاء من:
   - (A) تثبيط تحرر الأنسولين من خلال β البنكرياس
   - (B) تولد الدم في نقي العظام
   - (C) وظيفة طبيعية للخلايا البانية للعظام
   - (D) السيطرة الطبيعية للفازوبرسين على طرح الماء
   - (E) الجملة الكظرية . النخامية ما تحت مهادية

العبارات 8-9: رجل عمره 54 عاماً مصاباً بالسل الدخني تطورت لديه أعراض قصور كظري حاد شديد

8. من غير المحتمل أن يتطور لدى المريض الآتي:
   - (A) نقص سكر الدم إذا أوقف الطعام
   - (B) الوجه البدري

(C) نقص إمكانية التغلب على الإنتان
(D) نقص القدرة على اطراح الفائض من الماء
(E) نقص حجم الدم

9. هذا المريض يجب أن يعالج مباشرة. أي من هذه المشاركة أكثر مناسبة:
(A) الألدوسترون والفلودروكورتيزون
(B) كورتيزول والفلودروكورتيزون
(C) الدكساميتازون والميترابون
(D) الفلودروكورتيزون
(E) تريام سينولون والدكساميتازون

توجيهات (العبارات 10-14): هذه القصة المرضية تتبع بأسئلة مناقشة. اكتب باختصار الأجوبة (مؤلفة من جملتين إلى خمس جمل) ثم قارن أجوبتك مع تلك الأجوبة المعطاة في نهاية قسم الأجوبة.

تم إحالة مريضة عمرها ستون عاماً لتدبير التهاب المفاصل الرثواني، وهي مصابة بالمرض منذ 15 عاماً وعولجت حتى عمر 55 سنة بال Aspirin، ثم تم تحويلها لا Ibuprofen، الذي انقص التأثيرات الجانبية الهضمية التي شاهدتها في سياق المعالجة بال Aspirin. قبل سنة من إحالتها، بدأت تعاني من زيادة آلام المفاصل مع اليبوسة، والدراسات المخبرية أثبتت أن المرض أصبح أكثر فعالية، العديد من المحاولات لم تكن ناجحة للسيطرة على العلامات والتي منها زيادة جرعة ال Ibuprofen مع محاولة نوع آخر من ال NSAID، بدء بإعطاء ال prednisone بجرعة 5 ملغ يومياً، عند الصباح، بعد فترة تقييم تم زيادة الجرعة حتى 15 ملغ ثم 15 ملغ في اليوم، الأعراض كانت محتملة.

10. ما هي الميزات والسلبيات التي يتمتع بها الستروئيد القشري مقارنة مع NSAIDs في معالجة الأمراض الالتهابية؟
11. لماذا أعطي البريدنيزون في الصباح لهذه المريضة؟
12. ما هي ميزة المعالجة يوم بديل (دون علاج) بالستروئيدات القشرية؟ وأي ستروئيد غير مناسب لمعالجة يوم بديل؟
13. ما هي الأدوية الأخرى المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) المثبتة في إمكانية فائدتها في معالجة التهاب المفاصل الرثواني؟
14. ما هي الأدوية الجديدة التي أصبحت متوفرة لمعالجة التهاب المفاصل الرثواني؟

الأجوبة:

1. تنبه الستروئيدات القشرية السكرية تخرب البروتين، فهي لا تركب (عدا في الكبد). الجواب (**C**).
2. ربما تحرض الستروئيدات القشرية فرط سكر الدم إذا لم يتخذ تدبير المعالجة بالأنسولين. الجواب (**C**).
3. يثبط الكيتوكونازول عدة أنواع من السيتوكرومات P450 الأنزيمية. ربما يستعمل في تثبيط فرط إنتاج الستروئيدات القشرية الناجم عن أورام الكظر. الجواب (**D**).
4. إن نقص أنزيم hydroxylase -β-21 يمنع التركيب الطبيعي للكورتيزول ويسبب تراكم طلائع الكورتيزول. تستجيب الجملة النخامية ما تحت مهادية لانخفاض مستوى الكورتيزول بزيادة تحريرها لـ ACTH. وإن المستويات العالية من ال ACTH تحرض على حدوث فرط تصنع كظري وزيادة إنتاج الستروئيدات، التي تتحول إلى سبيل الأندروجين وتسبب التذكير. تعطى جرعات عالية من الستروئيدات القشرية السكرية لتثبيط تحرر ال ACTH. الجواب (E).
5. يعتمد تأثير المستقبلات الهرمونية الستروئيدية الفعّالة على مورثات ترتبط بعناصر الاستجابة الهرمونية، التي هي عبارة عن تتالي شريط DNA القصير المتتابع المتوضع بالقرب من المورثات المنظمة للستروئيدات. الجواب (**D**).
6. إن المعالجة المزمنة بالستروئيدات القشرية السكرية تزيد من خطورة تخلخل العظام. الجواب (**E**).
7. إن الستروئيدات القشرية السكرية الخارجية (مصدر خارجي) تثبط تحرر CRF وACTH من ما تحت المهاد والنخامى على التوالي. وكنتيجة لذلك يتثبط إنتاج الستروئيدات القشرية الداخلية. بإيقاف المتابعة العلاجية، تحدث عودة الوظيفة الطبيعية النخامية ما تحت المهادية بشكل بطيء.

لذلك يجب سحب الستروئيدات القشرية السكرية ببطء على مدى عدة أشهر، لكن تمنع قصور الكظر. الجواب (E).

8. الوجه البدري هو من ملامح فرط إفراز الستروئيدات القشرية، وليس قصور الكظر. الجواب (B).

9. يجب أن تشمل المشاركة عوامل ذات تأثيرات مكملة، مثال ستروئيدات قشري سكري مع ستروئيد قشري معدني. مشاركة تتمتع بخصائص الكورتيزول والفلودروكورتيزول. (لاحظ ربما يمتلك الفلودروكورتيزون فعالية قشرية سكرية كافية عند المرضى المصابين بمرض خفيف، بينما يحتاج المرضى المصابين بقصور كظري حاد وشديد إلى ستروئيدات قشرية سكرية كاملة مثل الكورتيزون. الجواب (B).

10. تعتبر الستروئيدات القشرية أكثر فائدة من الـ NSAIDs في السيطرة على التهاب المفاصل الحاد والشديد، ولكن السمية الشديدة للستروئيدات القشرية (تثبيط كظري قشري، زيادة وزن، سنام بوفالو، تخلخل عظام، تشققات جلدية، الداء السكري، قرحات هضمية، الساد، الزرق، والذهان) حددت من استعمالها المزمن عند غالبية المرضى.

11. تتضمن التبدلات اليومية لإفراز الستروئيدات القشرية السكرية وجود ذروة لها في ساعة الصباح وأدنى إفراز لها عند المساء. لذلك فإن إعطاء جرعة وحيدة صباحية متوسطة مدة التأثير (12–24 ساعة) مثل الـ Prednisone يقلد التبدلات الفيزيولوجية الطبيعية وينقص من تثبيط النخامى.

12. إن المعالجة المتناوبة تعمل على صيانة بدرجة أكبر للتداخل الكظري - النخامي وتسمح بشكل مؤقت للنسج المحيطية بعدم التعرض للتنبيه لمستويات عالية من الستروئيدات القشرية السكرية. وهذا يعتبر ذو أهمية بالغة للنمو عند الأطفال. إن الستروئيدات القشرية المديدة التأثير غير ملائمة من أجل المعالجة المتناوبة وذلك لأن مدة تثبيطها النخامي يدوم حتى 48 ساعة من العوامل المديدة مثل الدكساميتازون والبيتاميتازون.

13. الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض القديمة (DMACDs) التي تستعمل غالباً في معالجة التهاب المفاصل الرثواني تشمل ميثروكسي كلوروكين، ميتوتركزات، ستروئيدات، والسلفاسالازين، ربما يفيد أملاح الذهب والبنسلين ولكنهما يحملان سمية شديدة (فصل 36).

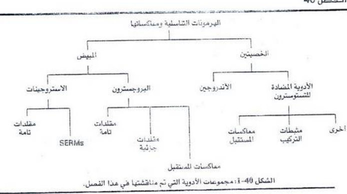
14. الأدوية الجديدة التي أصبحت متوفرة لمعالجة التهاب المفاصل الرثواني تشمل مثبطات COX-2، etanercept، infliximab وleflunomide (الفصل 36).

40 الهرمونات التناسلية ومثبطاتها

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف التغيرات الهرمونية التي تحدث خلال الدورة الطمثية.
- تسمية ثلاثة استروجينات وأربع بروجسترونات، ووصف تأثيراتها الفارماكولوجية، الاستعمالات السريرية والسمية.
- تدوين فوائد ومخاطر المعالجة بموانع الحمل الهرمونية.
- تدوين فوائد ومخاطر المعالجة بالاستروجينات بعد سن اليأس.
- وصف استعمال الهرمونات الجنسية ومعاكساتها في معالجة السرطان عند المرأة والرجل.
- تدوين ووصف التأثيرات السمية للستروئيدات المرممة المستعملة في بناء الكتلة العضلية.
- تعريف العبارات «SERM» و«مقلدات مختلطة»، وتسمية اثنان من الـ SERM ووصف خصائصها.



الشكل 40-1: مجموعات الأدوية التي تم مناقشتها في هذا الفصل.

مفاهيم

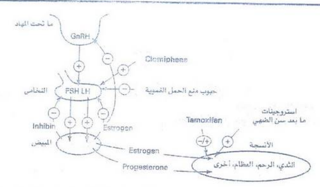
تشمل الهرمونات التناسلية كلاً من ستروئيدات المبيض (استروجين وبروجسترون) والخصية (التستوسترون) وبسبب تأثيراتهم الهامة في الإنجاب، فإن العديد من مستحضرات الاستروجين والبروجسترون قد تم إنتاجها، والتي تشمل مقلدات جزئية، معاكسات للمستقبلات. وبعض الأدوية ذات تأثيرات مختلطة مثل تأثيرات مقلد على بعض الأنسجة ومعاكس على أنسجة أخرى. تسمى المقلدات المختلطة ذات التأثيرات الاستروجينية بمعدلات مستقبل الاستروجين الانتقائية (SERMs). الاندروجينات التركيبية تشمل الاندروجينات المرممة أيضاً متوفرة للاستعمال السريري. هناك مجموعة أدوية معاكسه ذات تأثيرات مضادة للاندروجين تستعمل في معالجة سرطان البروستات. فرط تصنع البروستات السليم عند الرجال، والشعرانية عند النساء. هذه الأدوية ملخصة في الشكل 40-1.

هرمونات المبيض

يعتبر المبيض المصدر الرئيس الهرمونات الجنسية عند النساء خلال سنوات الحمل، أي ما بين البلوغ وسن النشاط التناسلي. عندما يكون هناك تنظيم ملائم لكل من FSH وLH من النخامى فإن كل دورة طمثية تتألف من تتابع أحداث: يفرز الجريب في المبيض الناضج كميات متزايدة من الاستروجين ويحرر بيضة، ويتحول الجريب تحت تأثير إفراز البروجسترون إلى الجسم الأصفر. إذا لم يتم تلقيح البيضة والتعشيش، فإن يتم تقويض الجسم الأصفر وتتساقط بطانة الرحم (التي تكون متكاثرة تحت تأثير التنبيهي للاستروجين والبروجسترون) كجزء من الدورة الشهرية، وتكرر الدورة. تشمل آلية تأثير كلاً من الاستروجين والبروجسترون دخولهما لداخل الخلية، ثم ارتباطهما مستقبلات سيتوبلاسمية ويحدث تبادل في مواقع المركب المستقبلات - هرمون داخل النواة، حيث يتم تعديل قراءة المورثات (الشكل 39-2).

A. **الاستروجينات:** الاستراديول هو الاستروجين المبيضي الرئيس. هذا الستروئيد ذو جاهزية حيوية منخفضة عند إعطائه فموياً ولكنه متوفر للاستعمال عن طريق الفم بشكل صغير الحجم. يمكن أن يعطى الاستراديول عن طريق اللاصقات الجلدية، على شكل كريم مهبلي، أو حقناً ضمن العضل. يستعمل أيضاً الاستروجين المختلط من مصادر حيوية (مثل الـ premarin) عن طريق الفم، خاصة كمعالجة معيضة للهرمونات (HRT). الاستروجينات التركيبية ذات جاهزية حيوية كبيرة (مثل الـ ethinyl estradiol, mestranol) تستعمل عن طريق الفم كموانع حمل.

1. **التأثيرات:** يعتبر الاستروجين ضروري للنمو الجنسي الطبيعي عند الأنثى. فهو مسؤول عن نمو الأعضاء التناسلية (مهبل، رحم، البوقين) خلال مرحلة الطفولة وعن ظهور الصفات الجنسية الثانوية والنمو خلال مرحلة البلوغ، يمتلك الاستروجين العديد من التأثيرات الاستقلابية: يعدل مستوى بروتين المصل وينقص ارتشاف العظم، يعزز تخثر الدم ويزيد الشحوم الثلاثية بينما ينقص LDL كولسترول. الاستروجين يمتلك فعل تلقيم راجع سلبي لإفراز FSH النخامى (الشكل 40-2).
2. **الاستعمال السريري:** يعتبر الاستروجين علاج هام لقصور الأقناد عند الفتيات الشابات (الشكل 40-1). ويستعمل أيضاً كمعالجة معيضة للهرمونات (HRT) عند النساء اللواتي لديهن نقص الاستروجين الناجم عن قصور مبيض مبكر، سن الضهي أو الناجم عن استئصال جراحي للمبيضين. تنقص المعالجة بالـ HRT من الهبات الساخنة والتغيرات الضمورية في السبيل البولي التناسلي. ويعتبر الاستروجين أيضاً فعالاً في الوقاية من الخسارة العظمية وتطور تخلخل العظام.



الشكل 40-2: أماكن تأثير هرمونات المبيض المتعددة ومشابهاتها . Clomiphene، مقلد جزئي وهو معاكس رئيسي لمستقبلات الاستروجين النخامية، فيمنع من التلقيم الراجع السلبي ويزيد من إنتاج الهرمونات التناسلية النخامية.
SERM: Taxomifen: معدلات مستقبل الاستروجين الاصطفائية، وهي معاكسة رئيسة لمستقبلات الاستروجين في الثدي ولكنها ذات تأثير مقلد للاستروجين في العظام، تنقص موانع الحمل من إنتاج FSH وLH من النخامى من خلال تفعيل مستقبلات التلقيم الراجع.

وربما تنقص من خطورة مرض الشريان الإكليلي، فقدان الذاكرة وداء الزهايمر. ويعتبر الاستروجين هام جداً كجزء من مانعات الحمل الفموية (انظر للأسفل).

3. **السمية:** في الفتيات المصابات بقصور الأقناد، يجب ضبط جرعة الاستروجين بدقة للوقاية من انغلاق المشاش العظمي الباكر. وعند استعمال الـ HRT، يزيد الاستروجين من خطورة سرطان بطانة الرحم، ويمكن

جدول رقم 40-1: يمثل التطبيقات السريرية للهرمونات التناسلية ومعاكساتها.

الاستطباب السريري	الأدوية المستعملة
قصور الأقناد عند الفتيات والنساء	الاستروجين المقترن، الاتينيل استراديول، استرات الاستراديول
معالجة معيضة للهرمونات	. مركبات الاستروجين: الاستروجينات المقترنة، الاستراديول، استرون، استريول . مركبات البروجسترون: بروجسترون، ميدروكسي بروجسترون اسيتات
موانع الحمل الفموية	. مشاركة الاتتيل استردابيول أو المسترانول مع الروجسترون
موانع الحمل المزروعة أو المدخرات المحقونة	. زرع النورجستريل، حقن عضلي لمدخرات الميدروكسي بروجسترون
موانع الحمل بعد الجماع	. موانع حمل فموية، نورجستريل، ميفبرستون، الاستروجينات المقترنة
عسرات الطمث المعندة والنزوف الرحمية	. الاستروجينات المقترنة، اتتيل استراديول، موانع حمل فموية، مقلدات GnRH حقن عضلي لمدخرات الميدروكسي بروجسترون
العقم	. الكلوميفن، Hmg وhCG، مشابهات GnRT، والبروموكريتين
مواد مجهضة	. الميفبرستون (RU 486)، البروستاغلاندين، الميثوتراكزات والبروستاغلاندين
انتباذ بطانة الرحم	. موانع الحمل الفموية، حقن عضلي لمدخرات الميدروكسي بروجسترون، مقلدات Danazol, GnRH
سرطان الثدي	. Tamoxifen
تخلخل العظام عند النساء بعد سن اليأس	. الاستروجينات المقترنة، الاستراديول، Raloxifene
قصور الأقناد عند الأطفال والرجال، معالجة معيضة	. تستوستيرون إناتثيت، أو سيبيونيت، متيل تستوستيرون، فلوكسي مسترون لصفات التستوستيرون
البروتينات المرممة البناءة	. اوكساندرولون، ستانزولول
ضخامة البروستات السليمة	. Finasteride
سرطان البروستات	. مشابهات GnRT، فلوتاميد، سيبروتيرون
الشعرانية	. موانع حمل فموية مشتركة، مقلدات GnRT، سبيرينولاكتون، فلوتامايد

الوقاية من هذا التأثير بإعطاء البروجسترون. إن التأثيرات السمية للاستروجين تعتمد على الجرعة وتشمل غثيان، آلام ممضة في الثدي وزيادة خطورة الصداع الشقيقة، والحوادث الخثرية (مثل الخثار الوريدي العميق DVT)، أمراض المرارة، ارتفاع التري غليسريد، وارتفاع ضغط شرياني، والعديد من النساء اللواتي يستعمل HRT يعانين من نزوف رحمية.

B. **البروجسترونات:** تعتبر هرمون البروجسترين الرئيس في الجسم. هناك شكل صغير الحجم من البروجسترون معد للاستعمال فموياً كجزء من المعالجة الـ HRT. وهناك أيضاً كريمات تحتوي على البروجسترون معدة للاستعمال. وقد حسنت البروجسترونات التركيبية (مثل medroxy progesterone) من الجاهزية الحيوية عند إعطاءها فموياً. هذا وتختلف مركبات 19 - نورتستوسترون بدرجة تأثيراتها الاندروجينية. تعتبر الأدوية القديمة (مثل L - norgestrel والـ norethindrone) ذات فعالية اندروجينية أكثر من الأدوية الحديثة (مثل desogestrel, norgistimate).

1. **التأثيرات:** يعمل البروجستين على تطوير الأنسجة الإفرازية في الثدي ونضج بطانة الرحم. تمتلك تأثير أقل من الاستروجين على بروتينات البلاسما ولكنها ذات تأثيراتها هامة على استقلاب الكاربوهيدرات وتنبه ترسب الدسم. إن الجرعات العالية من البروجسترون تثبط إفراز FSH ومن ثم تثبط وظيفة المبيض.
2. **الاستعمال السريري:** يشمل الاستعمال الرئيس للبروجسترون دورها كمانع حمل عن طريق الفم أو الزرع، وتستعمل أيضاً كجزء من الـ HRT للوقاية من سرطان بطانة الرحم المحرض بالاستروجين. يمكن أن تسبب الجرعات الكبيرة من الـ Medroxyprogesterone نقص في الإباضة وانقطاع طمث مع عسرة طمث، وانتباذ بطانة الرحم أو اضطرابات نزفية.
3. **السمية:** تعتبر سمية البروجسترون منخفضة، فربما تزيد الضغط الشرياني وتنقص كثافة الشحوم البروتينية عالية الكثافة (HDL) إن المعالجة طويلة الأمد بجرعات عالية تترافق نقصان عكوس في الكثافة العظمية وتؤخر عود الإباضة بعد إيقاف المعالجة.

C. **موانع الحمل الهرمونية:** يتواجد ثلاثة أنواع من الموانع الحمل الفموية في أمريكا: مضغوطة مشتركة استروجين - بروجسترون تؤخذ بجرعة ثابتة خلال الدورة الشهرية (مستحضرات وحيدة الطور)، مستحضرات (ثنائية الطور أو ثلاثية الطور) تكون فيها جرعة الاستروجين مرتفعة خلال الشهر (مقلدة بذلك الدورة الشهرية الطبيعية)، مستحضرات تحتوي فقط على البروجسترون، وهناك نوعين من مستحضرات البروجسترون تعطى عن طريق الخلال: زرعات النورجستريل (norgestrel implants) التي تمنع الحمل حتى 5 سنوات و (الـ Medroxyprogesterone) استيت دبوت ميدروكس بروجسترون حقناً له تأثير مانع للحمل لمدة ثلاثة أشهر. وهناك الـ progestisert عبارة عن جهاز داخل الرحم (IUD) يحرر البروجسترون ببطء لمدة عام واحد، والغاية من الستروئيدات المرافقة للجهاز هو تثبيط نمو البطانة الرحمية وبالتالي بنقص نزوف الطمث التي يمكن أن تكون غزيرة نتيجة وضع هذه الأجهزة (IUDs).

موانع الحمل بعد الجماع سوف تمنع حدوث الحمل فيما لو اعطيت خلال 72 ساعة الأولى بعد الجماع غير المحمي، تتوفر هناك عدة أنواع وتشمل الاستروجينات المقترنة، موانع الحمل المشتركة، L-norgestrel، وmifepristione (RU 486)، ومعاكسات البروجسترون التي سوف توصف أدناه.

1. **آلية التأثير:** تمتلك موانع الحمل الهرمونية عدة آليات تأثير وتشمل تثبيط الإباضة (تأثيرها الرئيس) وتأثيرات على البوقين وبطانة الرحم حيث تنقص من احتمال التلقيح والتعشيش. مركبات البروجسترون فقط ليست دائماً تثبط الإباضة وربما تؤثر من خلال آليات أخرى. موانع الحمل البروجسترونية القابلة للزرع أو الحقن يبدو أنها تؤثر بشكل رئيس من خلال تثبيط الإباضة. وآليات تأثير موانع الحمل بعد الجماع غير واضحة تماماً. عندما توصف قبل دفعة الـ LH فإنها تثبط الإباضة، وتؤثر أيضاً على التعشيش وربما على التلقيح.
2. **تأثيرات مفيدة واستعمالات سريرية أخرى:** موانع الحمل المركبة تستعمل في معالجة قصور الأقناد عند النساء الشابات بعد مرحلة النمو للوقاية من نقص الاستروجين، موانع الحمل المركبة والبروجسترون يستعملان في معالجة حب الشباب، الشعرانية، عسرات الطمث، وانتباذ بطانة الرحم. استعمال موانع الحمل المركبة أنقص من خطورة حدوث كيسات المبيض، سرطان المبيض وبطانة الرحم، أمراض الثدي السليمة، أمراض الحوض الالتهابية إضافة لإنقاصه نسبة حدوث الحمل الهاجر، فقر الدم بعوز الحديد والتهاب المفاصل الرثواني.
3. **السمية:** لقد انخفضت نسبة حدوث السمية المعتمدة على الجرعة منذ إدخال موانع الحمل الفموية ذات الجرعة القليلة.

a. **الصمة الخثارية:** التأثير السمي الرئيس لموانع الحمل الفموية المرتبط بتأثير على تخثر الدم. وقد أثبتت الدراسات أن هناك زيادة في خطورة حوادث الصمة الخثارية (احتشاء العضلة القلبية، النشبات الدماغية، خثار الوريدي العميق، الصمة الرئوية) عند النساء المسنات، المدخنات، والنساء ذوات القصة العائلية لمشاكل مشابهة، والنساء اللواتي لديهن عيوب وراثية تؤثر على وظيفة وإنتاج عوامل التخثر.

ولكن خطورة الصمة الخثارية الناجمة عن استعمال هذه الأدوية هي أقل عادة من خطورة التعرض لها خلال الحمل.

b. **سرطان الثدي:** على الرغم من الدراسات الكثيرة، فإن الدليل المتعلق بتأثير موانع الحمل الهرمونية بحدوث سرطان الثدي لا يزال غير واضح. أثبتت الدراسات أن خطورة حدوث سرطان الثدي خلال الحياة لا تتغير وإنما ربما تكون ذات بدء مبكر.

c. **مظاهر سمية أخرى:** إن استعمال موانع الحمل الفموية المركبة بجرعات مخفضة وموانع الحمل البروجسترونية فقط قد أنقص بشكل هام النزف وخاصة خلال الأشهر الأولى من المعالجة. بعض المظاهر السمية الأخرى تشمل: غثيان، ألم ثدي ممض، صداع، تصبغ جلدي اكتئاب. إن المركبات القديمة المكونة من مركبات بروجسترون اندروجينية قد تسبب زيادة وزن، حب الشباب، شعرانية. إن الجرعات العالية من الاستروجين التي تعطى كمانع حمل بعد الجماع قد تترافق بنسبة حدوث عالية للغثيان.

مهارة حفظية: السيتوكروم P450 وموانع الحمل الهرمونية
(انظر الفصل 4–61)

تحتوي موانع الحمل الفموية على جرعات منخفضة من مركبات الاستروجين والبروجسترون التي تمنع حدوث الحمل. إن الهامش بين التركيز البلاسمي المؤثر وغير المؤثر ضيق، الذي يعرض لخطورة حدوث حمل غير مرغوب به ناجم عن تداخلات دوائية. إن غالبية موانع الحمل الهرمونية الستروئيدية تستقلب بالسيتوكروم P450.

1. كم هو عدد الأدوية التي تمكنك تحديدها لها قدرة على إنقاص فعالية موانع الحمل الهرمونية عن طريق زيادة استقلابها؟
2. عندما توصف أحد هذه الأدوية لامرأة تستعمل موانع حمل فموية مركبة، ما الذي يجب إجراءه لمنع الحمل؟

(الجواب على هذه المهارة الحفظية يظهر في آخر الفصل)

D. **معدلات مستقبل الاستروجين الاصطفائية (SERMs):** هي عبارة عن مقلدات استروجين مختلطة حيث تملك فعل مقلد للاستروجين في بعض الأنسجة فعل مقلد جزئي أو معاكس للاستروجين في أنسجة أخرى.

1. **Tamoxifen:** وهو عبارة عن SERMs مؤثر ومفيد في معالجة سرطانات الثدي ذات الاستجابة الهرمونية. حيث يعمل كمعاكس لمنع تفعيل مستقبلات الاستروجين الداخلية (الشكل 40–2). استعماله الوقائي ينقص من حدوث سرطان الثدي عند النساء اللواتي لديهن درجة خطورة عالية. كذلك يعمل الـ Tamoxifen كمقلد لمستقبلات بطانة الرحم فيسبب فرط تصنع وزيادة خطورة سرطان بطانة الرحم. كذلك يسبب هذا الدواء الهبات الساخنة ويزيد خطورة الخثار الوريدي. إن الـ Tamoxifen هو مقلد أكثر منه معاكس بتأثيره على مستوى العظام وبالتالي فهو يقي من تخلخل العظام عند النساء اللواتي يعالجن به من أجل سرطان الثدي. مستحضر **Toremifene** مشابه لتركيب الـ **Tamoxifen** ويملك تأثير وخصائص وسمية مشابهة له.
2. **Raloxifene:** يستعمل للوقاية من تخلخل العظام عند النساء بعد سن الضهي. وهو مقلد جزئي على مستوى العظام ويزيد من HDL المصل. يمتلك الـ Raloxifene تأثيرات معاكسة على نسيج الثدي، يشبه بذلك الـ Tamoxifen، وتنقص من نسبة حدوث سرطان الثدي عند النساء ذوات الخطورة العالية، ولكنه يمتاز عن التاموكسيفين بأنه لا يمتلك تأثيرات استروجينية على بطانة الرحم. تشمل تأثيراته الجانبية الهبات الساخنة وزيادة خطورة الخثار الوريدي العميق (DVT).

E. **مثبطات التركيب، معاكسات ومقلدات الاستروجين والبروجسترون**

1. **Clomiphene:** يستعمل لتحريض الإباضة عند النساء المصابات بعدم الإباضة ولديهن الرغبة في الحمل، وهو مركب غير ستروئيدي مع تأثيرات انتقائية نسيجية يحصر بشكل انتقائي مستقبلات الاستروجين النخامية، وينقص التلقيم الراجع السلبي ويزيد إنتاج FSH وLH من النخامى، التي بدورها تحرض على حدوث الإباضة.
2. **Diethylstilbesterol:** (DES) هو مركب غير ستروئيدي، يملك فعالية مقلدة للاستروجين. لم يعد يستعمل بشكل شائع كونه يسبب العقم، حمل هاجر، ادينوكارسينوما المهبل عند الفتيات من أمهات عولجن به بجرعات عالية أثناء الحمل.

3. **Mifepristone (RU 486)**: عبارة عن ستروئيد فعَّال يعطى عن طريق الفم يمتلك فعالية معاكسة لكل من البروجسترون والستروئيدات القشرية السكرية. يستعمل بشكل رئيس كمادة مجهضة خلال الحمل المبكر (حتى 49 يوم من آخر دورة شهرية). عندما يعطى كجرعة وحيدة فموية ويتبع بإعطاء البروستاغلاندين E أو البروستاغلاندين F المشابه يمكن تحقيق الإجهاض بنسبة عالية مع نسبة منخفضة من السمية الخطرة.
4. **Danazol**: هو مقلد جزئي ضعيف يرتبط مع مستقبلات البروجسترون والاندروجين والستروئيدات القشرية السكري في الخلايا ويرتبط كذلك مع البروتينات الناقلة للستروئيدات في الدم. يثبط الـ Danazol أيضاً عدة أنزيمات من P450 المسؤولة عن تركيب الستروئيدات القندية، يستعمل هذا الدواء أحياناً لمعالجة انتباذ بطانة الرحم وأمراض الثدي الكيسية الليفية.
5. **مثبطات الـ Aromatase**: **Anastrozole** ومركبات أخرى (مثل Letrozol) عبارة عن مثبطات غير ستروئيدية للـ Aramatase، وهذا الأنزيم ضروري لتركيب الاستروجين. تستعمل هذه الأدوية في معالجة سرطان الثدي.

الاندروجينات

التستوسترون والاندروجينات المرافقة تنتج في الخصيتين والكظر وبكمية قليلة في المبيض، يتركب التستوسترون من البروجسترون وديهيدروايبي أندروسترون (DHEA). في البلاسما، يرتبط جزء من التستوسترون مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي (SHBC)، ومع بروتين ناقل. يتحول الهرمون في العديد من الأعضاء (مثل البروستات) إلى الـ ديهيدروتستوسترون الذي يعتبر هرمون فعال في هذه الأنسجة. وبسبب الاستقلاب الكبدي السريع، فإن التستوسترون الذي يعطى عن طريق الفم له تأثير قليل. قد يعطى عن طريق الحقن أو اللاصقات الجلدية، وهناك أشكال متغايرة فموية قد تستعمل (جدول 40-1 وجدول الأدوية).

لقد تم تركيب العديد من الاندروجينات بهدف زيادة تأثيرات البناءة (انظر التأثيرات أدناه) دون أن تزيد الأفعال الاندروجينية. **Oxandrolone** و**stanoxolol** أمثلة على هذه الأدوية. على مستوى الاختبار المخبري تم العمل على زيادة نسبة الفعل البناء نسبة إلى الفعل الاندروجيني، ولكن جميع هذه الستروئيدات البنأءة تمتلك تأثيرات مقلدة كاملة للاندروجين عند استعمالها عند الإنسان.

A. **آلية التأثير**: تشبه الهرمونات الستروئيدية الأخرى يدخل الاندروجين الخلايا فيرتبط مع مستقبلات سيتوبلاسمية (الشكل 39-2). بعد ذلك يدخل مركب هرمون. مستقبل لداخل النواة ويعدل من مورثات معينة.

B. **التأثيرات**: يعتبر التستوسترون ضروري من أجل تطور الجنيني الذكري والرضيع وهو مسؤول عن التغيرات الرئيسة للذكورة خلال البلوغ (نمو القضيب، الحنجرة، والهيكل العظمي، ظهور وتطور شعر الوجه والعانة والإبطين، تصبغ الجلد، النمو العضلي، بعد البلوغ، يحافظ التستوسترون على المظاهر الجنسية الثانوية مثل الاخصاب والرغبة الجنسية. ويؤثر في خلايا الشعر ليسبب نموذج الصلع الذكري. من التأثيرات الرئيسة للهرمونات الاندروجينية . بالإضافة إلى دورها في التطور والمحافظة على خصائص الذكورة الطبيعية . أنها .تعتبر ذات فعل بناء فهي تزيد حجم العظلات وقوتها وتزيد إنتاج الكريات الحمراء. وتنقص إطراح نتروجين البولة في البول، ويصبح توازن النتروجين أكثر إيجابية. وتساعد أيضاً على المحافظة على كثافة العظام.

C. **الاستعمالات السريرية**: إن الاستعمال السريري الأساسي للاندروجينات يشمل المعالجة المعيضة في قصور الأقناد (الجدول 40-1). وتستعمل لتحريض إنتاج الكريات الحمراء في بعض أنواع فقر الدم. وتعزز زيادة الوزن عند المرضى المصابين بمتلازمات الهزال (مثل الإيدز). التأثيرات البنـأءة للاندروجينات سمح لها للاستخدام غير القانوني من قبل الرياضيين لزيادة كتلة العضلات وقوتها وربما تحسين الأداء الرياضي.

D. **السمية**: يسبب استعمال الاندروجينات عند الإناث إلى مظاهر التذكير وبشكل مناقض فإن استعمالها بجرعات كبيرة عند الرجال يؤدي إلى التأنيث (التثدي، ضمور الخصيتين، العقم) وذلك ناجم عن التلقيم الراجع السلبي للنخامى وبكل جزئي من تحول الاندروجينات الخارجية إلى استروجينات. تسبب الجرعات الكبيرة تأثيرات سلوكية مثل العدوانية (السلوك الغاضب أو الهائج). إضافة لأن الاندروجينات تسبب يرقان ركودي، ارتفاع خمائر الكبد وربما كارسينوما الخلية الكبدية.

مضادات الاندروجين

إن إنقاص التأثيرات الاندروجينية يعتبر أسلوب علاجي هام عند مرضى البروستات السليمة منها والخبيثة، البلوغ المبكر، تساقط الأشعار والشعرانية. تؤثر الأدوية المتوفرة للاستعمال بعدة مواقع مختلفة في سبيل تركيب الاندروجين (الشكل 40-3).

A. مثبطات المستقبل: **Flutamide** ومركبات أخرى هي مركبات غير ستروئيدية تؤثر بشكل معاكسات تنافسية لمستقبلات الاندروجين، تستعمل هذه الأدوية لإنقاص تأثيرات الهرمونية الداخلية في كارسينوما البروستات. **Cyproterone** عبارة عن ستروئيد يعمل بنفس آلية التأثير إضافة أنه يملك فعالية بروجسترونية تسبب تلقيم راجع سلبي للنخامى، وهو يستعمل عند النساء لمعالجة الشعرانية. **Spironolactone**، دواء يستعمل بشكل رئيس كمدر حافظ للبوتاسيوم، يثبط أيضاً مستقبلات الاندروجين وأحياناً يستعمل لمعالجة الشعرانية.

ما تحت المهاد
GnRH
(1) معاكسات GnRH
(2) مقلدات GnRH
النخامى (حاثات الأقناد)
LH
الخصية
(3) Ketoconazole, spironolactone
Testosterone
5α-Reductase
(4) Finasteride
Dihydrotestosterone
(5) Flutamide, cyproterone, spironolactone
مركب أندروجين مستقبل
عنصر الاستجابة الأندروجين
الاستجابة المورثية (الجينية) الملائمة في الخلايا المستجيبة لتأثير الأندروجين

الشكل رقم 40-3: السيطرة على إفراز وفعالية الاندروجين وبعض مواقع تأثير مضادات الاندروجين. (1) تثبيط تنافسي لمستقبلات GnRH، (2) تنبيه (+) أو تثبيط (-) بمقلدات GnRH ، (3) تثبيط تركيب التستوسترون بواسطة الكيتوكونازول، (4) تثبيط إنتاج ديهيدروتستروسترون بواسطة الـ finasteride، (5) تثبيط ارتباط الأندروجين مع المستقبل بواسطة الـ flutamide وأدوية أخرى.

B. **مشابهات GnRH:** تنقص حاثات الأقناد خاصة LH، إنتاج التستوستيرون. يمكن أن يشاهد هذا التأثير الفعّال بالاستعمال الطويل لمستحضرات الـ Leuprolide أو ومقلدات الـ GnRH المشابهة (فصل 37). تستعمل هذه المشابهات في سرطان البروستات. خلال الأسبوع الأول من العلاج، يضاف معاكس لمستقبلات الاندروجين (مثل Flutamide) للوقاية من اندلاع أو توهج الورم الذي يمكن أن ينجم عن ازدياد تركيب التستوسترون وذلك بسبب الفعل المقلد لـ GnRH، بعد عدة أسابيع ينخفض إنتاج التستوسترون إلى المستوى الطبيعي أو الأقل من الطبيعي.

C. **مثبطات الـ 5-α reductase:** يتحول التستوسترون إلى ديهيدروتستررون (DHT) بتأثير أنظيم 5-αreductase، بعض الأنسجة وأهمها البروستات والأجرية الشعرية تعتمد على DHT أكثر من التستوسترون من أجل فعلها المنبه الاندروجين. هذا الأنزيم يثبط بالـ Finsateride، وهو دواء يستعمل لمعالجة فرط تصنع البروستات السليم، وللوقاية من سقوط الأشعار عند الرجال عندما يعطى بجرعات مخفضة. وبما أن هذا الدواء لا يتدخل مع أفعال الاندروجين، فهو أقل إحداثاً للعناية والعقم وفقد الرغبة الجنسية التي تحدثها مضادات الاندروجين الأخرى.

D. **موانع الحمل الفموية المركبة:** تمتلك تأثير مضاد للاندروجين عندما تستعمل عند النساء المصابات بالشعرانية الناتجة عن زيادة إنتاج الاندروجين. يؤثر الاستروجين الموجود في موانع الحمل على الكبد وبالتالي يزيد إنتاج الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG)، الذي ينقص بدوره من تركيز الاندروجين الحر في الدوران.

E. **مثبطات تركيب الستروئيد:** **Ketoconazole**، مضاد فطري، يثبط تركيب الستروئيدات الكظرية والقندية. استعمل هذا الدواء لتثبيط تركيب الستروئيد الكظري عند مرضى الأورام الانتقالية المستجيبة على الستروئيد.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في هذا البحث. يجب معرفة الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ومعرفة ميزات المتغايرات الرئيسة حتى تتمكن من تميز الأدوية عن بعضها البعض، ويجب معرفة الأدوية الأخرى الهامة وإلى أي مجموعة دوائية تنتمي.

اسم المجموعة	الأدوية الرئيسة	المتغايرات الرئيسة	أدوية أخرى هامة
الاستروجينات الطبيعية	Estradiol	استروجينات منضمة	Estrone, estriol
تركيبية	Ethinyl estradiol	Mestranol	Diethylstilbesterol
SERMs	Tamoxifen, Raloxifene		
مقلدات جزئية	Clomiphene		
مثبطات الـ Aromatase	Anastrozole		Letrozole
البروجسترونات الطبيعية	Progesterone		
التركيبية	Norgestrel, mderoxy-Progestrone acetate	Norgestimate	Norethindrone desogestrel
الستروئيدات البنأة	Oxandrolone		Stanozolol
مضادات الاندروجين المقلدة للمستقبل	Flutamide	Cyproterone	Bicalutamide
مثبطات 5-α reductase	Finasteride		
مثبطات تركيبية	Ketoconazole		
أخرى	مشابهات GnRH موانع حمل مركبة		

أسئلة

توجيهات: تتبع كل من العبارات المرقمة أو غير التامة بأجوبة أو متممات للعبارات. اختر حرف واحد للإجابة المتمم الذي يكون الأفضل في هذه الحالة.

1. أي من العوامل التالية لا تستعمل كمانع حمل فموي أو عن طريق الزرع؟
   (A) Clomiphene
   (B) Ethinylestradiol
   (C) Mestranol
   (D) Norethindrone
   (E) Norgestrel

2. جميع التأثيرات التالية تعتبر مرافقة لاستعمال موانع الحمل الفموية ما عدا
   (A) نزوف
   (B) تناقص خطورة سرطان باطن الرحم
   (C) زيادة خطورة النشبات الدماغية بنقص التروية
   (D) زيادة خطورة سرطان المبيض
   (E) الغثيان

3. أي من الآتي لا تعتبر تأثير مميز للاندروجينات والستروئيدات البناءة؟
   (A) يرقان إنسدادي وارتفاع مستوى AST في الدم عند الرجال الكهول
   (B) نمو أشعار الوجه عند النساء
   (C) زيادة سيلان الحليب عند المرضعات
   (D) زيادة حجم العضلات
   (E) ازدياد النمو عند الصبيان البالغين

4. امرأة عمرها خمسون عاماً، تصوير الثدي لديها ايجابي. خضعت لاستئصال كارسينوما صغير الخلايا مع تجريف عقد لمفاوي. أبدى التحليل الكيميائي الحيوي وجود مستقبلات استرودجينية وبروجسترونية. سوف تعطى بعد هذا الإجراء ما يلي:
   (A) Danazol
   (B) Flutamide
   (C) Leuprolide
   (D) Mifepristone
   (E) Tamoxifen

5. وجد لدى رجل بالغ من العمر ستون عاماً، كتلة في البروستات مع ارتفاع الـ PSA (المستضد النوعي للبروستات) في فحص الدم. أظهر الرنين المغناطيس لديه (MRI) عقد لمفاوية متضخمة في أسفل البطن. وأظهر الصورة الشعاعية البسيطة وجود آفتين شفافتين على الأشعة في عظام الحوض. ربما يستفيد هذا المريض من المعالجة الآتية ما عدا:
   (A) Cypterterone
   (B) Flutamide
   (C) Ketoconazole
   (D) Leuprolide
   (E) Mifepristone

6. تشتكي امرأة شابة من ألم بطني حاد في أثناء الدورة الشهرية، يشير التقييم الدقيق لديها وجود ترسبات بطانية هامة في الحوض البريتواني فإن العلاج الأكثر ملائمة لهذه المريضة سوف يكون
   (A) الـ Flutamide
   (B) الـ Medroxyprogesterone acetate حقناً عضلياً
   (C) الـ Norgestrel عن طريق الزرع
   (D) الـ Oxandrolone عن طريق الحقن العضلي
   (E) الـ Raloxifene فموياً

7. يجب أن لا يستعمل الـ Diethylstibesterol عند النساء الحوامل لأنه يترافق مع الآتي
   (A) تطور الخثار الوريدي العميق عند الحامل
   (B) تأنيث الأعضاء التناسلية الخارجية عند الذرية الذكور
   (C) العقم وتطور سرطان مهبلي عند الذرية البنات
   (D) الإجهاض
   (E) تذكير الأعضاء التناسلية الخارجية عند الذرية من البنات

8. الخاصة الهامة لـ SERMs هي
(A) تعمل كمقلد في بعض الأنسجة ومعاكس في أنسجة الأخرى
(B) يفعل مستقبل مرتبط بالغشاء البلاسمي وحيد
(C) يمتلك فعالية مقلدة استروجينية وبروجسترونية
(D) يثبط أنزيم الـ Aromatase الضروري لتركيب الاستروجينات
(E) يسبب تأثيرات استروجينية دون ارتباطه مع المستقبلات الاستروجينية

9. يمتلك الـ Finasteride فعالية من الوقاية من الصلع النموذجي الذكوري من خلال قدرته على
(A) معاكس تنافسي على مستقبلات الاندروجين
(B) نقص تحرر حاثات الأقناد
(C) زيادة التركيز البلاسمي لـ SHBG
(D) تثبيط تركيب التستوستيرون
(E) إنقاص إنتاج ديهيدروتستوسترون

10. مريضة بعد سن اليأس عمرها 52 عاماً لديها دليل على الإصابة بنقص الكثافة العظمية. قررت مع طبيبها المعالجة بـ Raloxifene أو إعطاء معالجة دوائية مشاركة بين أستروجينات المركبة مع الـ medroxyprogesterone استيات، أي من الخصائص المرضية الأكثر احتمالاً والتي تجعلهم يختارون الـ Raloxifene ؟
(A) سوابق استئصال رحم
(B) سوابق التهاب مهبلي
(C) التهاب مفاصل رثواني
(D) قصة عائلية قوية للإصابة بسرطان الثدي
(E) الشكاية من الهبات الساخنة

الأجوبة:

1. يؤثر الكلومفين، كمقلد جزئي، على النخامى فيزيد إفراز حاثات الأقناد. وبالتالي ينبه حدوث الإباضة، ليس له تأثير مولد للإخصاب. الجواب (A).
2. تترافق موانع الحمل الفموية بنقص خطورة الإصابة بكل من سرطان المبيض وسرطان باطن الرحم. الجواب (D).
3. الاندروجينات، تشبه الاستروجينات، حيث تنقص تحرر البرولاكتين النخامي وتثبط سيلان الحليب. الجواب (C).
4. لقد أثبت فائدة الـ Tamoxifene كعلاج إضافي في سرطان الثدي، حيث ينقص هذا الدواء من نسبة عود حدوث السرطان. الجواب (E).
5. تفيد أغلب مضادات الاندروجين في الأورام المعندة على الاندروجين. Mefipastone (RU 486) يمتلك تأثيرات على مستقبلات الستروئيدات القشرية السكرية والبروجسترونية ولكن لا يطال بتأثيره مستقبلات الاندروجين. الجواب (E).
6. في انتباذ بطانة الرحم، يعتبر تثبيط وظيفة المبيض وإنتاج الستروئيدات القندية مفيداً. إن إعطاء Medroxyprogesterone حقناً عضلياً بجرعات عالية نسبياً لمدة ثلاثة أشهر يؤدي على تثبيط وظيفة المبيض عن طريق تثبيط إنتاج النخامى لحاثات الأقناد. الجواب (B).
7. يعتبر الـ Diethylstibesterol (DES) مقلد استروجيني غير ستروئيدي، لعدة عقود سابقة، استعمل هذا الدواء بدون ترشيد عند الحوامل، فأدى إلى ظهور أذيات جنينية عند الذرية الإناث كانت سبباً للعقم وأشكال نادرة من سرطان المهبل. لهذا السبب يجب عدم استعمال هذا الدواء عند النساء الحوامل. بينما لا تبدي الأدوية الاستروجينية الأخرى نفس هذه التأثيرات. إن الاستروجينات تزيد من خطورة الإصابة بالخثار الوريدي العميق. ولكن ليس هذا هو السبب في تفادي استعمال الـ DSE. الجواب (C).
8. تظهر الـ SERMs مثل الـ Tamoxifene تأثيرات نسيجية نوعية استروجينية ومضادة للاستروجين. الجواب (A).
9. يعتبر الـ Finasteride مثبط لـ 5-αreductase، الأنزيم المسؤول عن تحويل التسترستيرون إلى ديهيدروتستيرون، الذي يعتبر الاندروجين الأساسي في الأجربة الشعرية الحساسة للاندروجينات الجواب (E).
10. يحسن كلاً من الاستروجينات المقترنة والـ Raloxifene الكثافة العظمية المعدنية ويقي من تخلخل العظام. يمتاز الـ Raloxifene بميزتين عن باقي مقلدات مستقبلات الاستروجين هما: أنه يمتلك تأثيرات معاكسة على مستوى نسيج الثدي وتأثير مقلد ضئيل على بطانة الرحم. فإذا تم استئصال الرحم جراحياً، فإن تأثيره البطانة الرحمية موضع نقاش. يعتبر Raloxifene الإختيار الأفضل من مقلدات الاستروجين التامة عند المريضات ذوات القصة العائلية القوية لسرطان الثدي، حيث لا يزيد من خطورة الإصابة بسرطان الثدي وربما ينقص خطورة الإصابة به. الجواب (D).

اجوبة المهارات الحفظية: السيتوكروم P450 وموانع الحمل الفموية
(انظر الفصل 4 و61)

1. تستقلب الستروئيدات القندية ومشتقاتها بشكل رئيسي بواسطة السيتوكروم P450 3A4 (CYP3A4). تتضمن حاثات الأنزيم CYP3 A4 الباربيتورات، الكاربامازين، الستروئيدات القشرية، الكريزوفولفين، Nelfinavir، الفينيتوئين، pioglitazone، ريفامبين وripabutin. تنقص فعالية موانع الحمل الهرمونية بمشاركتها مع الكاربامازين والفينيتوئين، وهذا يعتبر هام لأن كل من الدوائيين الأخريين يمتلكان تأثيراً مشوه للأجنة. إن منقوع الشعير للقديس (John's)، وهو عبارة عن منتج عشبي غير نظامي، يحتوي على عناصر تحث الأنزيمات CYP3 A4 وبالتالي تنقص من فعالية موانع الحمل الفموية.
2. للوقاية من حدوث حمل غير مرغوب فيه، ينصح باستعمال حبوب منع الحمل المركبة مع جرعة عالية من الأستروجين (مثال: مستحضر يحتوي على 50mg من الأتيل استراديول). وكبديل عن ذلك . أو بالإضافة، ربما تستعمل النساء الحواجز لمنع الحمل أو تحول إلى اللولب (IUD).

41 الهرمونات البنكرياسية، العوامل المضادة للسكري وأدوية فرط سكر الدم

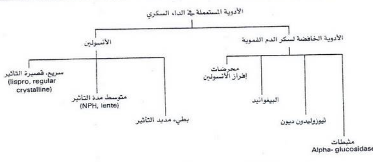
الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف تأثيرات الأنسولين على الكبد، العضلات والنسج الدهنية.
- تدوين مستحضرات الأنسولين ومدة تأثير كل منهم.
- وصف المحاذير الرئيسة للمعالجة بالأنسولين.
- تدوين المجموعات الرئيسة الأربع للأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية ووصف آليات تأثيرها وسميتها.
- إعطاء ثلاثة أمثلة عن المشاركة الدوائية المستخدمة في معالجة النوع الثاني من الداء السكري.
- وصف الاستعمال السريري للغلوكاكون.

مفاهيم

تحتوي جزر لانغرهانس البنكرياسية أربع أنواع من الخلايا الصماء على الأقل والتي تشمل: A (ألفا، المفرزة للغلوكاكون)، B (بيتا، المفرزة للأنسولين) D (دلتا، المفرزة للسوماتوستاتين) و F (PP، المنتجية لعديد الببتيد). وأهم هذه الخلايا هي خلايا بيتا المفرزة للأنسولين.



يوجد شكل 41–1: مجموعات الأدوية الخافضة لسكر الدم.

يعتبر الداء السكري المرض البنكرياسي الأشيع الذي يتطلب معالجة دوائية، وهو ناجم عن عوز إفراز الأنسولين أو نقص تأثيره. يعالج الداء السكري بمستحضرات عديد من الأنسولين (تعطى جميعها عن طريق الحقن بالوقت الراهن)، وكذلك تستعمل أنواع من الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموي (شكل 41–1).

الغلوكاكون، الهرمون الذي يؤثر على الكبد والقلب والأوعية والسبيل الهضمي يمكن أن يستعمل لمعالجة هبوط سكر الدم عند مرضى الداء السكري.

الأنسولين Insulin

A. **الفيزيولوجيا:** يتركب الأنسولين اعتباراً من طليعة هرمونية تدعى الـ **Proinsulin** وهو عبارة عن86 حمض أميني في سلسلة وحيدة عديدة الببتيد. ينجم عن انقسام هذه السلسلة وارتباطها بشكل معترض يؤدي إلى تشكل سلسلتين الأولى مؤلفة من 15 ببتيد وهو يمثل الأنسولين والثانية مؤلفة من 31 حمض أميني تؤلف الببتيد C. لا يمتلك كل من طليعة الأنسولين والببتيد C أية فعالية فيزيولوجية.

B. **التأثيرات:** يمتلك الأنسولين تأثيرات شديدة الأهمية على أغلب أنسجة الجسم، مستقبل الأنسولين والذي هو عبارة عن أنزيم تيروزين كيناز متوضع عبر الأغشية، يفسفر نفسه مع العديد من البروتينات الخلوية عندما يتم تفعيله. يؤثر الأنسولين في الأعضاء المستهدفة الرئيسية التالية:

1. **الكبد:** يزيد الأنسولين خزن الغلوكوز على شكل غلوكوجين في الكبد. وهذا يحتاج لانفصال جزيئات ناقلة للغلوكوز Glut2 ضمن جدار الخلية، وزيادة تركيب أنزيم بيروفات كيناز، فوسفوفروكتوكيناز. والغلوكوكيناز: وتثبيط عدة أنزيم أخرى. ينقص الأنسولين تقويض البروتينات.
2. **العضلات:** ينبه الأنسولين تركيب الغلوكوجين والبروتين. يتم تسهيل مرور الغلوكوز إلى داخل الخلايا العصبية من خلال إندخال جزيئات ناقلة للغلوكوز Glut4 إضافية في جدار الخلية.
3. **النسج الشحمية:** يسهل الأنسولين خزن الشحوم الثلاثية من خلال تفعليه لأنزيم ليبوبروتين ليباز البلاسمي وزيادة نقل الغلوكوز لداخل الخلايا عبر نواقل الغلوكوز Glut4، وإنقاص حل الدسم داخل الخلوية.

C. **أنواع الأنسولين المتوفرة:** الأنسولين البشري يصنع اعتباراً من تأشب الـ DAN الجرثومي. وإن الأنسولين الخنزيري المنقى متوفر أيضاً في USA. ولكن بسبب أن نصف عمر الأنسولين قصيرة، بضع دقائق، في الدوران، تم إعداد العديد من المستحضرات لمعالجة الداء السكري التي تسمح بتحرر بطيء للهرمون إلى الدوران.

يتوفر أربعة أنواع من الأنسولين اعتماداً على بدء التأثير ومدة التأثير: سريع جداً، سريع وقصير فترة التأثير، متوسط التأثير، بطيء بدء التأثير ومديد (جدول 41–1). تحتوي جميع مستحضرات الأنسولين على الزنك (ومواد أخرى) ونسبة الزنك إلى الأنسولين تؤثر على نسبة تحرر الهرمون الفعال من مكان الإعطاء، وعلى مدة التأثير.

1. **سريع جداً وقصير مدة التأثير جداً:** إن الـ **Insulin lispro** عبارة عن أنسولين إنساني متأشب يحتوي حمضين أمينين في مواقع متبدلة هما الليزين والبرولين. تغير المواقع هذه يبدل من الخواص الفيزيائية للببتيد ولذلك ينحل الـ Insulin lispro بسرعة في مكان الإعطاء ويدخل الدوران بسرعة أكبر من الأنسولين النظامي المبكر (حوالي مرتين).

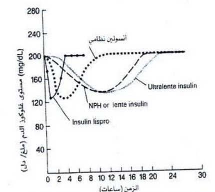
جدول 41-1: الأنسولين، أنواعه وفعاليته.

النوع حسب حركية الدواء	نوع الأنسولين	الفعالية (ساعات)	
		ذروة التأثير	مدة التأثير
سريع جداً Insulin lispro	إنساني، معدل	0.5–0.25	4–3
سريع التأثير Insulin injection USP (regular crystaline zinc)	إنساني خنزيري	3–0.5	7–5
متوسط التأثير NPH insulin (isophane insulin suspension USP)	إنساني، خنزيري	12–8	24–18
Lente insnlin (nsulin zincsesptnsion usp)	إنساني، خنزيري	12–8	24–18
مديد التأثير Ultralente insulin (insulin zinc suspension extended USP)	إنساني	16–8	24–18
مديد التأثير جداً Insulin glargine	إنساني، معدل	ليس له ذروة	24<

ويعتبر الأنسولين سريع بدء التأثير جداً مناسباً للاستعمال مباشرة قبل الطعام. ويختلف أيضاً عن باقي مستحضرات الأنسولين الأخرى بأن زيادة جرعته تزيد من شدة تأثيره وليس من مدة التأثير.

2. **الأنسولين السريع التأثير:** **الأنسولين النظامي المبكر**، مستحضر سريع بدء التأثير يستعمل وريدياً في الحالات الإسعافية أو يعطى تحت الجلد في الحالات العادية لوحده أ، مشاركة مع مستحضرات متوسطة او مديدة التأثير. قبل تطوير الـ Insulin lispro كان الأنسولين النظامي المبكر الدواء الرئيسي المستعمل لضبط الداء السكري ولكنه يتطلب إعطاءه قبل الوجبة بساعة أو أكثر.
3. **متوسط التأثير:** تشمل هذه المستحضرات معلق الإيزوفان أنسولين (NPH Insulin) ومعلق اللنت. يعطى كلا هذين المستحضرين عن طريق تحت الجلد حقناً، وغير مناسبين للإعطاء الوريدي. عندما يراد الحصول على أنسولين مختلط فإنه يفضل استعمال NPH insulin مع الأنسولين النظامي، لأن اللنت أنسولين قد يؤخر بدء تأثير الأنسولين النظامي.
4. **الأنسولين بطيء التأثير:** يعتبر الالترالنت أنسولين الشكل البطيء التأثير من الأنسولين. يعطى عادة عند الصباح فقط أو صباحاً ومساءً لتؤمن المستويات المطلوبة من الأنسولين على مدى 12–24 ساعة. قد يتم الحصول على مستوى الأنسولين الأساسي المطلوب بإعطاء الأنسولين النظامي أو الأنسولين نوع Lispro خلال اليوم ليتم تغطية الحاجة للوارد من الكربوهيدرات. إن الأنسولين glarginc عبارة عن الأنسولين البشري المعدل، وهو مستحضر طويل التأثير جداً، ويعطي مستويات من الأنسولين الأساسي بدون وصوله لتراكيز عالية ويدوم تاثيره لأكثر من 24 ساعة. إن البروتامين زنك أنسولين هو شكل أخر للأنسولين مديد التأثير ولم يعد يستخدم في الـ USA. يظهر الجدول 41–2 مستحضرات الأنسولين مصنفة حسب مدة وزمن تأثيرها.
5. **أجهزة تحرر الأنسولين:** يعتبر الحقن تحت الجلد الطريقة القياسية للمعالجة بالأنسولين باستعمال محاقن وابر مناسبة. هناك طرق أخرى أكثر ملاءمة لإعطاء الأنسولين منها ما هو متوفر للاستعمال وبعضها قيد التجارب السريرية.
   a. اقلام حقن الأنسولين المحمولة، تستعمل لتسهيل الحقن تحت الجلد. بعضها يحتوي على قطع قابلة للتبديل بينما هناك أقلام أخرى معدة للاستعمال مرة واحدة فقط.
   b. أجهزة تحرر الأنسولين، توضع تحت الجلد وبهذه الحالة نتفادى الإعطاء اليومي المتعدد لحقن الأنسولين تحت الجلد وبالتالي يستطيع المريض أن يمارس نشاطاته اليومية بسهولة. إن مضخات الأنسولين المبرمجة مسبقاً. تحرر الأنسولين بثبات على مدى 24 ساعة، ويمكن ضبط نسبة تحرر الأنسولين يدوياً لتلاؤم التغيرات في الحاجة للأنسولين (مثل قبل وجبة الطعام أو التمارين).
   c. لا تزال مستحضرات الأنسولين التي تعطى عن طريق الإرذاذ قيد التجارب السريرية. وهذا الشكل يكون أكثر ملائمة وتأثيراً لتغطية الحاجة للأنسولين خلال وجبات الطعام.

D. **مخاطر استعمال الأنسولين:** يتعرض المرضى الذين يستعملون الأنسولين لنوعين من المضاعفات: هبوط سكر الدم الناجم عن زيادة تأثير الأنسولين وتأثيرات سمية مناعية، ناجمة عن تطوير الأضداد. هبوط سكر الدم يعتبر من المحاذير الخطيرة لأنه قد يسبب أذية دماغية. وهذا يتطلب الإعطاء السريع للغلوكوز (سكريات عن طريق الفم، غلوكوز عن طريق الوريد) أو الغلوكاكون (حقناً عضلياً). إن المرضى المصابين بأمراض كلوية متقدمة، والمسنين والأطفال دون عمر سبع سنوات أكثر استعداداً للإصابة بالتأثيرات الضارة لهبوط سكر الدم.



الشكل 41-2: يبدي فترة تأثير الأنواع المختلفة من الأنسولين (لدى مريض سكري صائم). فترات التأثير المبينة هي ناجمة عن استعمال جرعات علاجية من الأنسولين، ما عدا الـ Insulin lispro. حيث تزداد مدة تأثيره بازدياد الجرعة.

يعتبر تشكيل أضداد للأنسولين الشكل الأشيع والأهم بالنسبة للمضاعفات المناعية المحدثة باستعمال الأنسولين، والتي تؤدي إلى مقاومة تأثير الدواء أوتفاعلات تحسسية. يعتبر الأنسولين البشري أقل تشكيلاً للأضداد من الأنسولين الحيواني. يعتبر الحثل الشحمي، وهو تغير النسيج الشحمي في مكان حقن الأنسولين شائع نسبياً في الماضي. إن استعمال الأنسولين المنقى والذي يعتبر من الأشكال الأقل مستضدية قد أدى إلى منع حدوث هذا الاختلاط.

الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية

تستعمل أربع مجموعات من الأدوية عن طريق الفم لمعالجة الداء السكري: الأدوية المحرضة على إفراز الأنسولين، البيغوانيد، تيازوليدن ديون ومثبطات ألفا - غلوكوزيداز. يبين الجدول 41-2 بعض هذه الأدوية.

جدول 41-2: الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية.

اسم الدواء	مدة التأثير (ساعات)
Sulfonylureas Chlorpropamide	حتى 60 ساعة
Talbutamide	12–6
Glimepride	24–12
Gllipizide	24–10
Glyburide	24–10
Miglitinides Repaglinides	3–1
Bepaglinides Metformin	12–10
Thiazolidinediones Pioglitazone	24–15
Rosiglitazone	24<
مثبطات α- Glucosidase Acarbose	4–3
Miglitol	4–3

A. **الأدوية المحرضة على إفراز الأنسولين:**

1. **الآليات والتأثيرات:** إن الفعل الرئيسي لمحرضات إفراز الأنسولين هو تنبيه تحرر الأنسولين الداخلي المنشأ. تغلق مركبات السلفونيل يوريا أقنية البوتاسيوم في الأغشية الخلوية لخلايا بيتا لا نغرهانس البنكرياسية مما يؤدي لنزع استقطاب الخلية وبالتالي تؤدي لتحرر الأنسولين. لا تفيد محرضات إفراز الأنسولين عند المرضى المصابين بنقص وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية. هذه الأدوية قد تنقص أيضاً تحرر الغلوكوجين وتزيد من عدد مستقبلات الأنسولين في النسج المحيطية. إن الجيل الثاني من مركبات السلفونيل يوريا (**glimepiride, glipzide, glyburide**) يعتبر أكثر قوة وأكثر استعمالاً من المركبات القديمة مثل **tolazamide, tolbutamide, chlorpropamide**، أدوية أخرى). إن الـ **Ropaglinide** هو محرض لإفراز الأنسولين حديث الاستعمال ينتمي إلى المجموعة الكيميائية التي تدعى meglitinde. وهو يعزز تحرر الأنسولين من خلال ارتباطه مع أقنية البوتاسيوم في خلايا بيتا لانغرهانس في مستوى غشاء الخلية. إن الاختلاف الهام ما بين Repaglinide ومركبات السلفونيل يوريا هو سرعة تأثير وقصر مدة التأثير للمركبات الحديثة (جدول 41–2). وهي تؤخذ قبل وجبة الطعام مباشرة بهدف ضبط تركيز الغلوكوز بعد وجبة الطعام.
2. **السمية:** تعتبر التأثيرات الجانبية غير شائعة نسبية بمركبات السلفونيل يوريا، والتي منها هبوط سكر الدم نتيجة زيادة الجرعة، الاندفاعات الجلدية (أحياناً) أو الحساسية. يمتلك الـ Chlorpropamide فترة تأثير مديدة لذلك فإن أمراض الكلية والكبد قد تزيد من مستوياته البلاسمية. بسبب قوة تأثيرها (glipizide, glyburide) فإن هبوط سكر الدم يعتبر أكثر حدوثاً وشيوعاً عند استعمالها. ترتبط مركبات السلفونيل يوريا القديمة (tolbatamied وchlorpropamide) بشدة بروتينات البلاسما. لذلك فإن الأدوية التي تنافسها على مواقع الارتباط هذه ربما تعزز من تأثيراتها الخافضة لسكر الدم.

B. **البيغوانيد:** تعمل بآلية غير معروفة على إنقاص مستويات غلوكوز الصيام وما بعد الوجبة الطعامية عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري. لا تعتمد تأثيراتها على وظيفة خلايا جزر لانغرهانس. من الآليات المحتملة التي تعمل بها إنقاص الاستحداث الكبدي للغلوكوجين، وتنبيه حل الغلوكوز في النسج المحيطية، وإنقاص امتصاص الغلوكوز الهضمي وإنقاص مستويات الغلوكوجين البلاسمية. تستعمل العديد من مركبات البيغوانيد في دول ما وراء البحار. ويعتبر الـ **Metformin** الدواء الرئيسي المستعمل في الـ USA. ما يميز مركبات البيغوانيد عن السلفونيل يوريا بأنها لا تحدث هبوط سكر الدم. تسبب مركبات البيغوانيد تأثيرات جانبية وسمية أهمها اضطرابات هضمية (غثيان، إسهال) وحماض لبني، خاصة عند مرضى الكلية والكبد والكحوليين والحالات التي تؤهب إلى نقص أكسجة (سوء الوظيفة القلبية الرئوية المزمنة). كذلك يثبط الـ Metformin امتصاص الفيتامين B_{12}.

C. **Thiazolidinediones:**

1. **الآلية والتأثيرات:** تنقص هذه المركبات حساسية الأنسجة المستهدفة للأنسولين. **Troglitazone** كان أول مركب من هذه المجموعة ولكنه سحب من الأسواق في العديد من البلدان كونه يسبب سمية كبدية. ويبدو أن الـ **Rosiglitazone** و **pioglitazone** يحملان تأثيرات أقل خطورة على وظيفة الكبد. الآلية التي تعمل بها هذه المجموعة من الأدوية غير واضحة تماماً ولكن ربما مستقبل نووي من نوع (PPAR-γ receptor). ينظم هذا المستقبل النووي انتساخ المورثات البروتينية المشفرة على مستوى استقلاب الكاربوهيدرات والليبيدات. يزيد الـ glitazone التقاط الغلوكوز من قبل العضلات والنسيج الشحمي، ويثبط استحداث الغلوكوجين الكبدي، ويملك تأثيرات على استقلاب الدسم وتوزعها في الجسم. تنقص مركبات Thiazolidinediones فرط سكر الدم العياني وما بعد العرجية الطعامية وتستعمل كمعالجة وحيدة أو مشاركة مع الأنسولين أو مع المركبات الأخرى الخافضة لسكر الدم الفموية.
2. **السمية:** إذا استعملت هذه المركبات لوحدها فإن هبوط سكر الدم نادر الحدوث. قد تسبب وذمات وفقر دم خفيف. تحث الـ Pioglitazone وtroglitazone السيتوكروم P450 (خاصة الأنزيم المثلي 3A4)، وبالتالي فهي تنقص من التراكيز البلاسمية للأدوية التي تستقلب بهذه الأنزيمات (مثل موانع الحمل الفموية، سيكلوسبورين).

D. **مثبطات α-Glucosidase:** إن الـ Acarbose, miglital هما مشابهات للكاربوهيدرات ويعملان على تثبيط أنزيم α-glucosidase المعوي، الأنزيم الذي يعتبر ضروري لتحول مركب النشاء والسكريات الثنائية والضئيلة إلى سكريات آحادية يمكن أن تنقل إلى خارج لمة الأمعاء إلى الدوران. وكنتيجة لبطء الامتصاص يتم بنقص ارتفاع سكر الدم بعد الوجبة الطعامية. لا يؤثر على مستوى سكر الدم الصيامي. يمكن استعمال هذين الدوائين كمعالجة آحادية أو مشاركة مع الأدوية الخافضة لسكر الدم الأخرى. تشمل التأثيرات الجانبية الرئيسة لهذه المجموعة إسهال واضطرابات هضمية وآلام بطنية ناجمة عن زيادة تخمر الكاربوهيدرات غير الممتصة بواسطة جراثيم الكولون.

في حال شكاية المرضى المعالجين بمثبطات الـ gluosidase . α من هبوط سكر الدم فيعالج هؤلاء المرضى بإعطاء الغلوكوز فموياً (dextrosc) ولا يعطى السكاروز لأن امتصاص السكاروز سوف يكون متأخر.

معالجة الداء السكري:

يشخص الداء السكري بناءً على أكثر من معايرة لسكر الدم الصيامي والذي تكون فيه قيمة تزيد عن 140 مغ/دل. وقد تم تحديد نوعين رئيسين من الداء السكري. النمط الأول من الداء السكري وعادة يبدأ خلال الطفولة وينجم عن تفاعلات مناعية تسبب تخرب كبير لخلايا بيتا البنكرياسية. النمط الثاني من الداء السكري عبارة عن اضطراب تدريجي متطور يتظاهر بزيادة المقاومة للأنسولين ونقص السعة الإفرازية للأنسولين أيضاً ويبدأ هذا النوع عادة بمرحلة الكهولة ويترافق غالباً مع البدانة. إن النمط الثاني من الداء السكري أكثر شيوعاً من النمط الأول، حيث اثبتت الدراسات أن النمط الثاني من الداء السكري يصيب أكثر من 20٪ من الأمريكان فوق عمر 65 عاماً. القصة السريرية وسير المرض لهذين النوعين تختلفان بشكل واضح. ولكن المعالجة في كلا الشكلين تحتاج إلى انتباه شديد إلى الحمية، تراكيز سكر الدم الصيامي وبعد وجبات الطعام وإلى التركيز المصلي للهيموغلوبين الغلوكوزي (HA_{1C}) الذي يعتبر مؤشر لسكر الدم.

A. **النمط الأول من الداء السكري:** تتضمن معالجته الحمية، إعطاء الأنسولين حقناً (مزيج قصير. مديد التأثير للمحافظة على مستوى ثابت لسكر الدم خلال النهار والليل). والانتباه من قبل المريض إلى العوامل التي قد تزيد من حاجته للأنسولين مثل التمارين، الإنتان، وأشكال أخرى من الشدة، وتغير الحمية الغذائية. تشير الدراسات الحديثة إلى أن ضبط سكر الدم بإحكام. من خلال المعايرات المتكررة للسكر الدموي وإعطاء الأنسولين. ينقص خطورة الاختلاطات الوعائية، التي تشمل إصابة الكلية والشبكية. ولكن ذلك يزيد من خطورة هبوط سكر الدم ومع ذلك تبقى فائدته أفضل في ضبط سكر الدم.

B. **النمط الثاني من الداء السكري:** عبارة عن اضطراب تدريجي متطور، وبالتالي فإن المعالجة للمريض المصاب تزداد شدتها مع الزمن. فهي تبدأ بإنقاص الوزن وضبط الحمية عادة ما تكون المعالجة البدئية بدواء وحيد من الجيل الثاني لمركبات السلفونيل يوريا (glyburide, glipizide، أو glimepiride). وقد يستخدم الـ Metformin أو مركبات الـ Thiazolidinedione . عادة ما تكون الاستجابة للمعالجة البدئية جيدة. ولكن يشاهد قصور ثانوي أو نقص الاستجابة العلاجية بعد خمس سنوات بشكل شائع. تستخدم خافضات سكر الدم الفموية بشكل متزايد بالمشاركة مع بعضها أو مع الأنسولين للحصول على سيطرة أفضل على سكر الدم والإقلال من التأثيرات السمية الدوائية. بما أن النمط الثاني من الداء السكري يشمل على المقاومة على الأنسولين وعدم كفاية إفراز الأنسولين فهذا بدوره يشكل استطباب لمشاركة أدوية تعمل على زيادة فعل الأنسولين (metformin, thiazolidinedioes أو مثبطات α gluco sidase) مع أدوية تزيد من الأنسولين (محرضات إفراز الأنسولين أو الأنسولين). تساعد الأدوية المديدة التأثير (sufonylureas, metformin, thiazolidinediones، بعض مستحضرات الأنسولين) في ضبط سكر الدم الصيامي وما بعد الوجبات الطعامية بينما الأدوية قصيرة مدة التأثير (repaglinide، مثبطات glucosidase . α، الأنسولين النظامي، lnsulin lispro) تستهدف فقط مستويات سكر الدم ما بعد الوجبات الطعامية. وكما هي الحالة في النمط الأول، فقد أظهرت التجارب السريرية الحديثة أن ضبط سكر الدم المحكم عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري ينقص من الاختلاطات الوعائية.

مهارة حفظية: الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني
(انظر الفصل 11)

يرتبط الداء السكري مع ارتفاع الضغط الشرياني في عدة نقاط هامة. تؤهب البدانة إلى ارتفاع الضغط الشرياني والنمط الثانى من الداء السكري، لذا يشكو العديد من المرضى من هذين المرضين. كلا المرضين يسببان أذية كلوية ويؤهبان لمرض الشريان الإكليلي. تقترح تجربة سريرية كبيرة على مرضى النمط الثانى من الداء السكري، أن عدم الضبط الجيد للضغط الشريانى يفاقم من إصابة الأوعية الدموية الدقيقة مع سير المرضى المزمن. وبسبب هذه الروابط، فمن الأهمية بمكان معالجة ارتفاع الضغط الشريانى عند مرضى الداء السكري.

1. حدد المجموعات الدوائية الرئيسة المستعملة في المعالجة المزمنة لارتفاع الضغط الشرياني الأساسي.
2. أى من المجموعات الدوائية هذه تمتلك خصائص نوعية لاستعمالها عند مرضى الداء السكري.

الأجوبة على هذه الأسئلة توجد في نهاية الفصل.

أدوية فرط سكر الدم: الغلوكاكون

A. **الغلوكاكون:**

1. **الخصائص الكيميائية، الية التاثير، والتاثيرات:** يفرز الغلوكاكون من خلايا ألفا البنكرياسية، وهو ببتيد شبيه للأنسولين. ولكنه يختلف عنه بأن يعمل على مستقبلات البروتين المزدوجة. تتواجد مستقبلات الغلوكاكون على مستوى القلب والعضلات الملساء والكبد وتفعيل هذه المستقبلات يؤدي إلى تنبيه الأدنيل سيكلاز وبالتالي يزيد من cAMP داخل الخلية. وتكون الاستجابة حسب نوع النسيج، فعلى مستوى القلب تؤدي إلى زيادة نظم القلب وقوة تقلصه، وفي الكبد تزيد حل الغلوكوجين وتزيد أيضاً من استحداث الغلوكوز، وترخي العضلات الملساء بشكل خاص على مستوى جهاز الهضم.
2. **الاستعمالات السريرية:** يستعمل الغلوكاكون في معالجة هبوط سكر الدم الشديد عند مرضى الداء السكري، ولكن تاثيراته الرافعة لسكر الدم تتطلب سلامة مخازن الغلوكوجين الكبدية. يعطى الدواء عن طريق العضل أو الوريد. وهو يستعمل أيضاً في التصوير الشعاعي للأمعاء والبطن عندما تكون إبطاء حركية الأمعاء ضرورية للرؤية المثالية. وكذلك يعتبر الغلوكاكون الطريقة الأنجع في تدبير زيادة الجرعة الحاد بحاصرات بيتا، حيث يعمل على تنبيه القلب المثبط، وذلك بزيادته لا cAMP القلبية دون الحاجة لمستقبلات بيتا.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في هذه المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، بينما العوامل الأخرى يجب معرفة إلى مجموعة دوائية تنتمي.

اسم المجموعة	الأدوية الرئيسية	عوامل أخرى هامة
Insulins	Insulin lispro, regular Lente, NPH, ultralete Insulin glargine	
محرضات إفراز الأنسولين Sulfonylureas	Glipizide	Chlorpropamde tolbutamide topazamide, glimepiride, glyburide
Miglitinides	Repaglinide	
Biguanides	Metformin	
Thiazolidinediones	Pioglitazone, rosiglitazone	Troglitazone
مثبطات α- glucosidase	Acarbose	Miglitol

الأسئلة

توجيهات: تتبع كل من العبارات المرقمة أو غير التامة بأجوبة أو متممات للعبارات. اختر حرف واحد للإجابة أو متمم للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-2: صبي عمره 13 عام مصاب بالنمط الأول من الداء السكري، أحضر للمشفى لشكاية من الدوخة. تشمل الموجودات المخبرية لديه وجود فرط سكر الدم شديد، حماض كيتوني وpH الدم 7.15.

1. للحصول على معالجة سريعة للحماض الكيتوني عند هذا الصبي السكري، فإن الدواء المضاد للداء السكري الأكثر مناسبة للاستعمال هو:
   (A) Crystalline zinc insulin
   (B) Glyburide
   (C) Isophane (NPH) insulin
   (D) Tolbutamide
   (E) Ultralente insulin
2. من المضاعفات الأكثر شيوعاً للمعالجة بالأنسولين عند هذا المريض تكون
   (A) متلازمة فرط التمديد ناقصة الصوديوم
   (B) نقص سكر الدم
   (C) زيادة التعرض للنزف
   (D) التهاب البنكرياس
   (E) ارتفاع الضغط الشرياني الشديد

3. امرأة تبلغ من العمر 24 عام مصابة بالنمط الأول من الداء السكري ترغب بضبط محكم للداء السكري وذلك لتحسين الإنذار طويل الأمد لديها. أي من البروتوكولات العلاجية التالية تعتبر أكثر ملائمة؟
(A) حقن صباحية من مزيج اللنت والالترالنت أنسولين
(B) حقن مسائية من مزيج النظامي واللنت أنسولين
(C) حقن صباحية ومسائية من الأنسولين النظامي، تزود بكميات قليلة من اللنت أنسولين خلال وجبات الطعام.
(D) حقن صباحية للالترالنت أنسولين، مزودة بكميات قليلة من أنسولين Lispro خلال وجبات الطعام.
(E) حقن صباحية من السيملنت أنسولين، ومسائية من اللنت أنسولين.

4. أي من الأدوية التالية لا تحرض على تحرير الأنسولين داخلي المنشأ؟
(A) Chlorpropamicle
(B) Glipizide
(C) Piglitazone
(D) Repalinide
(E) Tolazamide

5. لا تشمل تأثيرات الأنسولين:
(A) ينقص تحول الحموض الأمينية إلى غلوكوز
(B) ينقص استحداث الغلوكوز
(C) يزيد دخول الغلوكوز لداخل الخلية
(D) يحرض أنزيم الليبو بروتين ليباز
(E) ينبه حل الغلوكوجين

6. مريض بدين عمره 54 عاماً مصاباً بالنمط الثاني من الداء السكري ولديه قصة كحولية لذا من المحتمل عدم إعطاءه ال Metformin لأنه يزيد من خطورة حدوث:
(A) تفاعلات شبيهة بالديسلفيرام
(B) زيادة في الوزن
(C) نقص سكر الدم
(D) حماض لبني
(E) انسمام كبدي شديد

7. أي من الأدوية التالية تؤخذ خلال القسم الأول من الطعام بهدف تأخير امتصاص الكاربوهيدرات الوارد مع الغذاء؟
(A) Acarbose
(B) Colestipal
(C) Glipizide
(D) Pioglitazone
(E) Repaglinide

8. إن مستقبل δ - PPR الذي يتفعل بال Thiazolidinediones يزيد حساسية النسج تجاه الأنسولين من خلال:
(A) تفعيل الأدنيل سيكلاز وزيادة cAMP داخل الخلايا.
(B) تعطيل المثبط الخلوي لنواقل الغلوكوز Glut2
(C) تثبيط حمض ال glucosidase، الأنزيم المسؤول عن تخرب سبيل الغلوكوجين
(D) تنظيم تناسخ المورثات المسؤولة عن استخدام الغلوكوز
(E) تنبيه فعالية التيروزين كيناز التي تفسفر مستقبل الأنسولين

9. أي من الأدوية التالية أكثر شيوعاً بإحداثها للهبوط سكر الدم عند استخدام كعلاج وحيد في معالجة النمط الثاني من الداء السكري؟
(A) Acarbose
(B) Glybride
(C) Metformin
(D) Miglitol
(E) Roseglitazone

10. أي من هؤلاء المرضى أكثر احتمالاً أن يعالجوا بالغلوكاكون وريدياً؟
(A) امرأة عمرها 18 عام، تناولت جرعة كبيرة من الكوكائين وضغط الدم لديها الآن 115/195
(B) امرأة عمرها 27 عام، مصابة بإسهال حاد ناجم عن إصابة معوية التهابية متفاقمة
(C) أنثى عمرها 57 عام مصابة بالنمط الثاني من الداء السكري لم تتناول دواؤها ال glyburide منذ ثلاثة أيام
(D) رجل عمره 62 عام مصاب ببطء قلبي شديد مع هبوط ضغط شرياني نتيجة تناول جرعة كبيرة من ال Atenolol.
(E) ذكر عمره 74 عام مصاب بحماض لبني كمضاعفة لإنتان شديد وصدمة

توجيهات (العبارات 11-12): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة. اكتب الأجوبة باختصار (2-5 جمل) ومن ثم قارن أجوبتك مع التي تعطى في نهاية هذا القسم.

طالبة جامعة عمرها 18 عاماً، تم إحالتها إلى عيادة الغدد الصم في مركز الخدمة الطبية الطلابية وذلك بسبب ظهور بيلة سكرية في تحليل البول وسكر الدم العشوائي لديها كان 250 ملغ/دل.

أظهرت القصة المرضية بأن الطالبة كانت لأول مرة بعيدة عن منزلها وقد كانت لديها أعراض تدعوها للقلق مع انتقالها للجامعة. هذه الأعراض: نقص وزن (5 كغ)، عطش، تبول ليلي، تعب، وثلاثة حوادث أخماج فطرية مهبلية خلال الأشهر الثلاثة الماضية. وقد كانت من سلسلة إنتانات تنفسية قبل قدومها للجامعة. لم تظهر القصة العائلية وجود داء سكري، ولم تكن تؤخذ أدوية. لقد كان الفحص السريري ضمن الحدود الطبيعية. وزنها 50 كغ، الذي يشكل 20٪ من طولها.

الفحوص المخبرية أظهرت ما يلي: سكر الدم الصيامي 280 ملغ/دل (طبيعي <115)، سكر البول والأجسام الكيتونية إيجابية بشدة. بناءً على هذه الموجودات شخص لديها داء سكري من النمط الأول.

11. ما هي الستراتيجية العلاجية المتبعة في هذه الحالة؟
12. ما هي طرق مراقبة وضبط المعالجة المتوفرة لدى هذه المريضة؟

الأجوبة

1. تعتبر الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية غير مناسبة لهذا المريض لأنه مصاب بالداء السكري المعتمد على الأنسولين، وهو بحاجة لأنسولين سريع التأثير يمكن أن يعطى وريدياً (جدول 41-1). الجواب (A).
2. بسبب خطورة الإصابة الدماغية، إن الاختلاط الشائع الأهم للمعالجة بالأنسولين هو هبوط سكر الدم. الاختيارات الأخرى تعتبر تأثيرات غير شائعة للأنسولين. الجواب (B).
3. إن الضبط المحكم للداء السكري بإعطاء الأنسولين يهدف إلى الوصول للمستويات الأساسية للأنسولين بإعطاء مقدار قليل من المستحضرات طويلة الأمد (Ultralente) وإعطاء الأنسولين عند الحاجة له أثناء الطعام من نوع سريع التأثير Lispro. يمكن ضبط السكري بأقل إمكاناً بإعطاء حقنتين من الأنسولين متوسط التأثير باليوم. يعطى الأنسولين مديد التأثير عادة في الصباح وليس في المساء لأن الوارد من الغلوكوز يكون بشكل رئيسي أثناء النهار. الجواب (D).
4. إن chlorpropamide وglipizide وtolazamide مركبات سلفونيل يوريا، والـ repaglinide وهو من مجموعة thiazolidindione يحرض على التقاط الغلوكوز من قبل العضلات والنسج الدهنية. الجواب هو (C).
5. ينبه الأنسولين على خزن الغلوكوز على شكل غلوكوجين. الجواب (E).
6. تترافق مركبات البيغوانيد وخاصة الدواء القديم Phenformin بالحماض اللبني. لذلك يجب تفادي الـ Metformin عند مرضى الذين لديهم خطورة الحماض اللبني والتي تشمل الكحولية. الجواب (D).
7. ليتم امتصاص الكربوهيدرات يجب أن تتحول إلى سكريدات أحادية بتأثير أنزيم α - glucosidase الموجودة في الجهاز الهضمي. يثبط الـ Acarbose أنزيم α - glucosidase وعند وجوده خلال عملية الهضم يؤخر من التقاط الكربوهيدرات. الجواب (A).
8. ينتمي مستقبل الـ PPAR - γ إلى عائلة المستقبلات النووية. عندما يفعل يتم تبادل المواقع النووية حيث تنظم تناسخ المورثات البروتينية التي تتدخل في استقلاب الكاربوهيدرات والدسم. الجواب (D).
9. يمكن أن تسبب محرضات إفراز الأنسولين، والتي تشمل السلفونيل يوريا، هبوط سكر الدم نتيجة قدرتها على زيادة مستويات الأنسولين بالدوران. إن البيغوانيد وThiazolindinediose ومثبطات α - glucosidase "تكون سوية سكر الدم" ومن غير المحتمل أن تسبب هبوط سكر الدم عند استعمالها لوحدها. الجواب (B).
10. يؤثر الغلوكاكون على مستقبلاته القلبية فينبه النظم والتقلص القلبي، وهي بتأثيرها مستقبلات بيتا القلبية، يفيد الغلوكاكون في معالجة التثبيط القلبي المحدث بحاصرات بيتا. الجواب (D).
11. عند المرضى الشباب المصابين بالداء السكري مع وزن طبيعي أو ناقص ومع قصة خمج فيروسي يسبق الإصابة بفرط سكر الدم. من المحتمل أن ينجم المرض عن فقدان وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية.

لقد وضع تشخيص داء سكري من النمط (1) لهذه الحالة. الطريقة المتبعة في تدبير هذه الحالة هي الحمية والأنسولين. ولا تفيد خافضات سكر الدم الفموية في النمط الأول من الداء السكري.

12. يجب على المرضى مراقبة مستوى سكر الدم وسكر البول ليساعد في ضبط جرعة الأنسولين. السبب الرئيسي (أكثر تواتراً) لضبط جرعة الأنسولين هو وجود العديد من العوامل التي تبدل من تركيزه مثل الحمية والتمارين، الأمراض، إلخ، أثبت الدلائل بأن الضبط المحكم لسكر الدم يترافق بنقص حدوث مضاعفات الداء السكري طويلة الأمد.

إن الضبط الرئيسي الذي يتم من قبل معظم المرضى هو عدد الوحدات الكلية من الأنسولين المحقون والنسب ما بين المستحضرات المستعملة سريعة ومتوسطة أو بطيئة التأثير.

أجوبة المهارة الحفظية: الداء السكري والضغط الشرياني المرتفع
(انظر الفصل 11)

1. المجموعات الرئيسة الدوائية الخافضة للضغط الشرياني تكون: (1) حاصرات مستقبلات بيتا (2) حاصرات α_1 الأدرنرجية الاصطفائية (مثل Prazosin) (3) حالات الودي مركزية التأثير (مثل كلونيدين والمثيل دوبا). (4) حاصرات أقنية الكالسيوم (مثل الديلتيازم، نيفيديبين، فيرابامبل). (5) مثبطات أنزيم التحول (ACEI) (مثل الكابتوبريل). (6) معاكسات مستقبلات الأنجيوتاسين (مثل اللوسارتان) و (7) المدرات التيازيدية.
2. تبطء مثبطات ACE من تطور اعتلال الكلية السكري وتساعد على استقرار وظيفة الكلية. معاكسات المستقبل أنجيوتانسين ربما تمتلك تأثيرات واقية مشابهة عند مرضى السكري. حاصرات مستقبلات بيتا قد تخفي علامات هبوط سكر الدم عند مرضى الداء السكري ولكن العديد من مرضى السكري المصابين بأمراض قلبية وعائية يعالجون بنجاح بهذا النوع من الأدوية. تبدي دراسة سريرية كبيرة أن ضبط ارتفاع الضغط الشرياني ينقص من الأمراض الوعائية المجهرية المرافقة للداء السكري. شملت هذه الدراسة العديد من المرضى الذين وضعوا على حاصرات مستقبلات بيتا. إن المدرات التيازيدية تضعف تحرر الأنسولين وتضعف استخدام الغلوكوز من قبل الأنسجة. لذلك فهي ليست من الأدوية المختارة في معالجة مرضى السكري.

42 الأدوية التي تؤثر على العظام وتوازن الدموي للمعادن

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين العوامل المفيدة في معالجة فرط كالسيوم الدم.
- تحديد العوامل المنظمة الرئيسية والثانوية في التوازن الدموي المعدني للعظام.
- وصف التأثيرات الرئيسية للهرمون جارات الدرق والفيتامين D ومشتقاتها على الأمعاء والكلية والعظام.



الشكل 42-1: مجموعات الأدوية المناقشة في هذا الفصل.

- وصف التأثيرات العلاجية والسمية للفيتامين D، الكالسيتونين والـ Bisphosphonates.
- تذكر تأثيرات الستروئيدات الكظرية والقندية على بنية العظام، وأفعال المدرات على مستويات كالسيوم الدم.
- تحديد التأثيرات العلاجية والسمية لشاردة الفلور.

المفاهيم

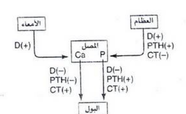
يعتبر كلاً من الكالسيوم والفوسفور عنصرين هامين على مستوى العظام. وهما أيضاً هامين في وظيفة خلايا أخرى في الجسم، وتمثل العظام مخزن لهما. إن كلاً من الهرمون جارات الدرق (PTH) والفيتامين D لهما دوراً هاماً وأساسياً في تنظيم التوازن المعدني العظمي. يعتبر كل من الكالسيتونين والستروئيدات القشرية السكرية والأستروجينات ذات أهمية قليلة كعوامل منظمة. هناك عوامل خارجية تستعمل في معالجة اضطراب تمعدن العظام (مثل تخلخل العظام وداء باجيت) تشمل الـ Bisphoshonates والـ Fluoride والأستروجينات (الشكل 42-1).

مواد غدية المنشأ

A. **هرمون جارات الدرق:** (PTH) يتألف من 84 حمض أميني ببتيدي، يؤثر على مستقبلات البروتين G الغشائية فيزيد من cAMP في العظام والأنبوب البولي. الجرعات العالية من هذا الهرمون تؤدي لزيادة كالسيوم الدم ونقصان الفوسفور عن طريق زيادة الارتشاف العظمي (الشكل 42-2). الجرعات المنخفضة من هذا الهرمون (مستويات فيزيولوجية) يعمل على زيادة التشكل العظمي.

> **مهارة حفظية: المدرات والكالسيوم**
> **(انظر الفصل 15)**
>
> **تعتبر الكلية منظم هام لتركيز الكالسيوم في الدم. تؤثر العديد من المدرات على تصفية الكالسيوم من الكلية.**
> **1. أي مجموعتين من المدرات لهما تأثيرين متعاكسين على إطراح الكالسيوم؟**
> **2. ما هي الآليات المسؤولة عن تأثيراتهم؟**
> **3. ما هي الأهمية السريرية لهذه التأثيرات؟**
>
> *تظهر الإجابات على هذه المهارة الحفظية في آخر الفصل.*

B. **الفيتامين D:** هو مشتق 7 - دي هيدروكسي كولسترول، يتشكل في الجلد تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية. يتواجد الفيتامين D أيضاً في بعض الأطعمة ويستعمل بشكل شائع كعنصر مضاف في الحليب. تتشكل مستقلبات الفيتامين D الفعال في الكبد (Calcifediol) والكلية (Secalcifediol,calcitriol). وهما يختلفان



الشكل 42-2: تأثيرات الفيتامين D، وهرمون جارات الدرق (PTH) والكالسيتونين على استقلاب الكالسيوم والفوسفور. يزيد الفيتامين D من امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، والعظام، بينما PTH يزيد من عود امتصاص من العظام، ينقص كلاً من الفيتامين D وPTH من الإطراح البولي للكالسيوم.

عن بعضهما في مجموعة الهيدروكسيل الجزيئية (جدول 42-2). تشمل أفعال الفيتامين D زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء، وتنقص من إطراحها في البول، وترفع مستواهما الدموي (شكل 42-2، جدول 42-1) ربما يزداد التشكل العظمي بتأثير Secalcifediol (24-25 ديهيدروكسي فيتامين D). تستعمل مستحضرات الفيتامين D ومشتقاتها التركيبية في معالجة حالات العوز والتي تشاهد في سياق قصور الكلية المزمن، الحثل العظمي المعوي المنشأ، الخرع الغذائي. وتستعمل أيضاً بالمشاركة مع مستحضر الكالسيوم والمعالجة المعيضة للهرمونات لمعالجة تخلخل العظام عند النساء بعد سن اليأس.

C. **الكالسيتونين:** عبارة عن هرمون ببتيدي يفرز من الغدة الدرقية، ينقص ارتشاف العظام ومن كلس وفوسفات الدم (شكل 42-2). إن التشكل العظمي لا يضعف بشكل بدئي ولكنه يتناقص بشكل أكيد. استعمل هذا الهرمون في الحالات التي يراد بها إنقاص كلس الدم بشكل حاد مثل داء باجيت وفرط كالسيوم الدم. لقد أثبت دور الكالسيتونين في معالجة تخلخل العظام ولكن لا يزال هناك تساؤلات حول استعماله الطويل الأمد للوقاية من الكسور. على الرغم من توفر الكالسيتونين البشري، فلا يزال الكالسيتونين سالمون (Salmon) هو المختار للاستعمال السريري بسبب طول مدة تأثيره وقوة فعاليته. يعطى الكالسيتونين حقناً أو ارذاذاً.

D. **الأستروجينات:** إن الأستروجينات ومعدلات مستقبل الأستروجين الاصطفائية (SERMs مثل raloxifene) يمكن أن تقي أو تؤخر من الخسارة العظمية لدى النساء ما بعد سن اليأس (فصل 40). ربما يشمل تأثيرها تثبيط الارتشاف العظمي الناجم عن هرمون جارات الدرق. بما أن الأستروجين يمتلك فعالية مثبتة في إبطاء تطور تخلخل العظام، فالعديد من الخبراء يوصون باستعمال هذه الأدوية (ما لم يكن مضاد استطباب) عند النساء ما بعد سن اليأس.

E. **الستروئيدات القشرية السكرية:** تمتلك العديد من التأثيرات التي أشير إليها سابقاً (مثل تقويض البروتين: انظر الفصل 39) حيث تثبط المحافظة على تمعدن العظام. وكنتيجة لذلك فإن الاستعمال المزمن لهذه الأدوية سبب شائع لتخلخل العظام عند الكهول. ولكن تعتبر هذه الهرمونات مفيدة في المعالجة متوسطة لمدة لحالة فرط كالسيوم الدم.

جدول 42-1: تأثيرات هرمونات جارات الدرق والفيتامين D على الأمعاء والكلية والعظام

العضو	PTH	الفيتامين D
الأمعاء	زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفور (عن طريق زيادة إنتاج 1-25 ديهيدروكسي فيتامين D)	زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفور (بواسطة 1-25 ديهيدروكسي فيتامين D)
الكليتين	تنقص من إطراح الكالسيوم وتزيد إطراح الفوسفور	قد تنقص من إطراح الكالسيوم والفوسفور بواسطة 25 هيدروكسي و1-25 ديهيدروكسي فيتامين D
العظام	الجرعة العالية: تزيد ارتشاف الكالسيوم والفوسفور الجرعة المنخفضة: قد تزيد من التشكل العظمي	تزيد الارتشاف الكلس والفوسفور عن طريق 1-25 ديهيدروكسي فيتامين D. قد تزيد التشكل العظمي بواسطة زيادة 24-25 ديهيدروكسي فيتامين D
المستويات المصلية	تزيد كالسيوم المصل، وتنقص فوسفور المصل	تناقص في كلس وفوسفور المصل

جدول 42-2: الفيتامين D ومستقلباته المتوفرة سريرياً ومشابهاته.

الاسم العلمي ومختصره	الاسم الكيميائي
Cholecalciferol, D_3	Vitamin D_3
Ergo calciferol, D_2	Vitamin D_2
Calcifediol, 25 (OH) D_3	25- Hydroxyvitamin D_3
Clacitriol, 1.25 (OH) $2D_3$	1-25 Dihydroxyvrtamin D_3
Secalcifediol, 25.24 (OH)2 D_3	24-25 Dihydroxy vitamin D_3
DHT	Dihydrotahysterol
Calcipotriol	Calciprotriene
Doxecapciferol	1- α -Hydroxy vitamin D_3
Parincalcitol	19- nor – 1.25 $(OH)_2$ D_3

عوامل خارجية المنشأ

A. **Bisphophonates**: (**aiendronate, etidronate, pamidronate، وrisedronate**) هي مركبات عديدة الفوسفات العضوية قصيرة السلسلة تنقص من ارتشاف العظم وتشكل العظم من خلال تأثيرها على البنية البلورية الأساسية للهيدروكسي أبيتت (فوسفات الكالسيوم الطبيعية مع الكولاجين الصلب)*. إن المعالجة المزمنة بمركبات Bisphosphonates تبطء من تطور تخلخل العظام بعد سن اليأس وتنقص من حدوث الكسور. تسبب الأدوية القديمة من هذه المجموعة (Pamidronate, etidronate) نقص تمعدن العظام وتفقد تأثيرها على مدى 12 شهراً. يسبب كلاً من الـ Aiendronate وrisedronate بعض المشاكل العظمية وهي تؤثر على مدى 5 سنوات على الأقل. تستعمل بشكل شائع في معالجة تخلخل العظام (بعد سن اليأس، والمحرض بالستروئيدات القشرية السكرية) وداء باجيت. يستعمل الـ Aiendronate مشاركة مع المعالجة المعيضة للهرمون (HRT)، لتزيد من الكتلة العظمية عند النساء في سن اليأس. إن الجاهزية الحيوية لهذه الأدوية منخفضة (<10٪)، وينقص الطعام من امتصاصها. قد تسبب تقرح المري. يجب تناول الأدوية مع كميات كبيرة من الماء لتفادي القلس المعدي – المريئي.

B. **Fluoride**: إن وجود تراكيز مناسبة من شاردة الفلور في ماء الشرب (0.5-1 ميكومول/مل) أثبتت قدرتها على إنقاص النخور السنية. إن التعرض المزمن لهذه الشاردة خاصة بتراكيزها العالية قد يسبب زيادة في تشكل عظم جديد. ولكن ليس من الواضح أن هذا العظم الجديد قوي في طبيعته. لم تبد التجارب السريرية باستعمال الفلوريد عند مرضى تخلخل العظام قدرة الفلور على إنقاص الكسور العظمية. تتظاهر السمية الحادة بالفلور (التي تنجم عادة عن تناول سم الجرذان) بملامات هضمية وعصبية. بينما تشمل السمية المزمنة (Fluorosis) تشكل عظمي ماجر وعرن (فرط نمو عظمي ليشكل ورماً).

C. أدوية أخرى لها تأثيرات على الكالسيوم والعظام: **Plicamycin** (**Mithramycin**) عبارة عن صاد حيوي يستعمل لإنقاص كالسيوم الدم والارتشاف العظمي في داء باجيت وفرط كالسيوم الدم. ولكن بسبب خطورة سميتها الشديدة (مثل نقص الصفيحات، النزف، أذية كلوية)، لا يستعمل الـ Plicamycin بشكل شائع وهو محدد للاستعمال الرئيسي في المعالجة القصيرة الأمد لحالات فرط كلس الدم الخطيرة. العديد من المدرات قد تؤثر على مستويات كالسيوم الدم (انظر الفصل مهارة حفظية).

الأسئلة

توجيهات: تتبع كل من العبارات المرقمة أو غير التامة بأجوبة أو متممات. اختر واحد من الأجوبة المرقمة أو العبارة المتممة التي تكون الأفضل في كل حالة:

1. أي من الآتي أقل احتمالاً أن يكون مفيداً في معالجة فرط كالسيوم الدم؟
   (A) Calcitonin
   (B) Glucocorticoids
   (C) Plicamycin
   (D) التسريب الوريدي للفوسفات
   (E) المدرات التيازية

2. تشمل خصائص الفيتامين D ومستقلباته واحد من الآتي:
(A) تعمل على إنقاص مستويات الكالسيوم الدموية
(B) تفعيل مستقبلات الفيتامين D تزيد من الـ cAMP
(C) يعتبر الـ Calcitriol المشتق الرئيسي المسؤول عن زيادة الامتصاص الهضمي للفوسفور
(D) تزيد مستقلبات الفيتامين D من إطراح الكالسيوم
(E) ينجم عوز الفيتامين D عن داء باجيت

3. أي من الحالات الآتية تعتبر استطباباً لاستعمال الكالسيتونين؟
(A) قصور كلية مزمن
(B) قصور جارات الدرق
(C) حثل عظمي معوي
(D) داء باجيت
(E) الخرع

العبارات (4-6): امرأة بمرحلة ما بعد سن اليأس عمرها 58 عاماً أرسلت لقياس الكثافة العظمية للعمود الفقري القطني وعنق الفخذ والورك. أظهرت نتائج الاختبار وجود نقص كثافة عظمية هام في كل الأماكن المذكورة.

4. أي من الأدوية قد يسبب استعمالها المزمن والأكثر احتمالاً لتخلخل العظام عند هذه المرأة؟
(A) Lovastatin
(B) Metformin
(C) Prednisone
(D) Prepranolol
(E) Warfarin

5. أي من الأدوية التالية يمتلك فعالية علاجية أقل في معالجة تخلخل العظام لهذه المرأة؟
(A) الكالسيوم
(B) Raloxifene
(C) Risedronate
(D) Thyroxin
(E) Vitamin D

6. إذا بدأت هذه المرأة بالمعالجة الفموية بالـ Alendronate، سوف تنصح أن تتناول كميات كبيرة وافرة من الماء مع هذه المضغوطات وتبقى بوضعية الجلوس لمدة 30 دقيقة على الأقل وحتى تتناول وجبتها الأولى خلال اليوم. سوف تعطى هذه التعليمات لإنقاص خطورة
(A) التحصي الصفراوي
(B) الإسهال
(C) الإمساك
(D) التهاب مري تسحجي
(E) فقر دم خبيث

7. لا تشمل الاستعمالات السريرية للفيتامين D الآتي
(A) قصور كلية مزمن
(B) فرط نشاط جارات الدرق
(C) حثل عظمي معوي
(D) الخرع الغذائي
(E) تخلخل العظام

8. أي من هذه الأدوية يستعمل بشكل مزمن ويترافق مع تطور ألم عظمي ونقص تمعدن العظام مثل تلين العظام؟
(A) الكالسيتونين
(B) Dihgro tachysterol
(C) Ergocalcifrol
(D) Etidronate
(E) Risedronate

الأجوبة

1. تزيد التيازيدات من عود امتصاص الكالسيوم من الجهاز البولي (انظر الفصل 15 وأجوبة المهارة الحفظية) ولا تستعمل مطلقاً عند المرضى المصابين بفرط كلس الدم. لذلك فهي تعتبر ذات تأثير سمي. يستعمل الـ Plicamycin لإنقاص كلس الدم عند مرضى داء باجيت. الجواب (E).

2. يزيد الفيتامين D من كالسيوم وفوسفات الدم، وإن Calcitriol (Vitamin D) $1,25\ (OH)_2$ هو المشتق الرئيسي المسؤول عن تعزيز الامتصاص الهضمي. Calciferol وcalcitriol ينقصان الإطراح البولي لكل من الكالسيوم والفوسفات. إن هرمون جارات الدرق (وليس الفيتامين D) يؤثر بتوسط الـ cAMP. وسبب داء باجيت غير معروف. الجواب (C).
3. يستعمل الكالسيتونين غالباً في معالجة داء باجيت للسيطرة على فرط كالسيوم الدم. الجواب (D).
4. إن المعالجة المديدة بالستروئيدات القشرية السكرية مثل البريدينزون تترافق مع نقص كثافة العظام المعدنية وزيادة خطورة الكسور. الأدوية الأخرى غير معروفة بتأثيراتها على كلس الدم والعظام. الجواب (C).
5. إن الـ Bisphosphonates مثل Risedronate والـ raloxifene المعدل المستقبل الأستروجين الاصطفائي قد أثبت فائدتهما في معالجة تخلخل العظام. يشجع مرضى تخلخل العظام على أخذ حميات مزودة بالكالسيوم والفيتامين D. لا يحسن التيروكسين كثافة تمعدن العظام وفي حال زيادته فهو مسؤول عن تطور تخلخل العظام. الجواب (D).
6. يترافق الاستعمال المزمن للـ Bisphosphonate مثل alendronate بتطور التهاب مري تسحجي، وربما هذا ينجم عن تخريش بطانة المري. وتنقص خطورة هذه السمية من خلال شرب الماء والبقاء بوضعية الجلوس بعد تناول الدواء. الجواب (D).
7. يترافق فرط نشاط جارات الدرق مع فرط كالسيوم الدم. وفي حال وجود علامات هامة فمن الأفضل تدبيرها جراحياً. إعطاء الفيتامين D (والكالسيوم) شائع للمرضى النساء ما بعد سن اليأس. قد يعاكس الفيتامين الامتصاص الهضمي للكالسيوم الذي يحدث في سن اليأس. الجواب (B).
8. تستعمل مستحضرات الفيتامين D في أمراض الاستقلاب العظمي والمعدني (مثل الحثل العظمي الهضمي) المشاهدة في تلين العظام. الجيل القديم من Bisphosphonate مثل Etidronate يعتبر ذو قيمة سريرية قصيرة المدة لمعالجة تخلخل العظام وداء باجيت. واستعمالهم المزمن قد يسبب تلين عظام وزيادة تواتر حدوث الكسور العظمية. الجواب (D).

أجوبة المهارات الحفظية: المدرات والكالسيوم

(انظر الفصل 15)

1. تمتلك المدرات التيازية ومدرات العروة (مثل Furosemicle) تأثيرات متعاكسة على تصفية الكالسيوم من الكلية وكذلك تأثيراتهما متعاكسة على إطراح كالسيوم البول. تزيد المدرات العروة من تركيز كالسيوم البول بينما التيازيدية تنقص كالسيوم البول.
2. تثبط مدرات العروة الحوامل المساعدة $Na^+/K^+/2Cl^-$ في الأغشية القمية للقسم الصاعد الثخين لعروة هانلة (الشكل 15-4). في الحالة الطبيعية تحافظ هذه العوامل المساعدة على كمون إيجابي داخل اللمعة الذي يعمل على ارتشاف المغنزيوم والكالسيوم. فعندما تتثبط هذه النواقل المساعدة بإعطاء مدرات العروة، يصبح كمون داخل اللمعة أقل إيجابية فيبقى كلاً من المغنزيوم والكالسيوم داخل السائل الأنبوبي وبالتالي تقل كميات الكالسيوم والمغنزيوم العائدة للدوران. في مستوى الأنبوب الجامع، يرتشف الكالسيوم بشكل فاعل من خلال أقنية الكالسيوم القمية المبادلات الجانبية Na^+/Ca^{2+} (الشكل 15-5). إن الآلية السابقة تعمل تحت تأثير هرمون جارات الدرق. إن المدرات التيازيدية تثبط نواقل Na^+/Cl^- في الخلايا المبطنة للأنبوب المعوج البعيد وتنقص تركيز الصوديوم داخل هذه الخلايا. ويعتقد أن المدرات التيازيدية تعزز مبادلات Na^+/Ca^{2+} على متسوى السطح الجانبي، الذي بدوره يسمح بعبور الكالسيوم عبر أقنية الكالسيوم. وكنتيجة لهذا التأثير يتعزز ارتشاف الكالسيوم.
3. إن المرضى المصابين بفرط كالسيوم الدم، يعالجون بمدرات العروة إضافة لمحلول ملحي ليعزز إطراح الكالسيوم ويساعد على خفض مستوياته الدموية. عند المرضى ذوي الوظيفة المنظمة السليمة. يزداد لديهم ارتشاف الكالسيوم بواسطة التيازيدات ولكن تأثيرات اليتازيدات على كالسيوم الدم تكون قليلة وذلك ناجم عن الدوارئ الموجودة في العظام والجهاز الهضمي. ولكن المدرات التيازيدية تخفي حالة فرط كلس الدم التي تحدث في الأمراض التي يضطرب فيها تنظيم الكالسيوم الطبيعي (مثل فرط نشاط جارات الدرق، ساركوئيد، كارسينوما).

الجزء VIII : أدوية المعالجة الكيميائية

صادات البيتالاكتام ومثبطات تركيب جدار الخلية الأخرى

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آلية التأثير المضادة للجراثيم لصادات البيتالاكتام.
- وصف الآليات المستبطنة للمقاومة الجرثومية على صادات البيتالاكتام.
- تحديد الأدوية الهامة لكل مجموعة من البنسلينات ووصف فعاليتها المضادة للجراثيم واستعمالاتها السريرية.
- تحديد أربع مجموعات من السيفالوسفورينات ووصف فعاليتها المضادة للجراثيم واستعمالاتها السريرية.
- تدوين التأثيرات غير المرغوبة الرئيسية للبنسلينات والسيفالوسبورينات.
- تحديد الميزات الهامة لـ aztreonam وimipenem وmeropenem.
- وصف الاستعمالات السريرية والتأثيرات السمية للفانكوميسين وفوسفوميسين والباستيراسين.

تعلم التعاريف التالية

جدول 43-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
Bactercidal مبيد جرثومي	داء مضاد جرثومي، يستطيع استئصال الخمج على الرغم من غياب آليات مقاومة المضيف، قاتل للجرثوم
Bacteriostatic مثبط جرثومي	دواء مضاد جرثومي، يثبط النمو الجرثومي ولكنه بحاجة لآليات دفاع المضيف ليتم استئصال الخمج، غير قاتل الجرثوم
صادات البيتالاكتام Beta- Lactam antibiotics	أدوية تحتوي في بنيتها على حلقة البيتالاكتام. تشمل البنسلينات والسيفالوسبورينات. يجب أن تكون هذه الحلقة سليمة حتى يؤثر الدواء كمضاد جرثومي
البيتا لاكتاماز Beta- Lactamases	أنزيمات جرثومية (بنسليناز، سيفالوسفوريناز) حيث تميه حلقة البيتالاكتام لبعض أنواع البنلسينات والسيفالوسبورينات
التركيز المثبط الأصغري (MLC) Minimal Inhibrtory concentration	التركيز الأدنى من الصاد الحيوي القادر على تثبيط نحو المتعضية خلال مرحلة النمو المعروفة
البروتينات الرابطة للبنسلين (PBPS)	بروتينات غشائية سيتو بلاسمية جرثومية تعمل كمستقبلات بدئية للبنسلينات وصادات البيتالاكتام الأخرى
البيتيدوغليكان، murein	سلاسل من عديدات السكاريد وعديدات الببتيدات ترتبط بشكل متصالب لتشكل جدار الخلية الجرثومية
السمية الاصطفائية Selective toxicity	أكثر سمية للغازي من المضيف، هي الخاصة المفيدة للصادات الحيوية
ترانس ببتيداز	أنزيمات جرثومية مسؤولة عن الربط المتصالب لسلاسل الببتيدوغليكان الخطية، تشكل الخطوة الاخيرة من تركيب الجدار الخلوى

المفاهيم

البنسلينات والسيفالوسبورينات (شكل 43-1) هي من الصادات الرئيسية التي تثبط تركيب جدار الخلية الجرثومي. وتسمى البيتالاكتاما لأنها تتصف بوجود الحلقة الرباعية بشكل شائع في جميع أفرادها. هاتان المجموعتان الكبيرتان



الشكل 43-1: تضيف صادات البيتالاكتام.

تتضمن بعض العوامل الأكثر فعالية والمستعملة بشكل واسع وجيدة التحمل والمتوفرة في معالجة الأخماج الجرثومية. الـ Fosfomycin, Vancomycin، وbacitracin هي أدوية تثبط تركيب جدار الخلية فهي ليست هامة مثل أدوية البيتالاكتام لأسباب مختلفة. **إن السمية الاصطفائية التي نوقشت في هذا الفصل** تنجم بشكل رئيسي عن تأثيرات نوعية على تركيب بنى خلوية نوعية في المتعضية. يتوفر الآن على ما يزيد عن 60 صادة تؤثر كمثبطات لتركيب الجدار الخلوي، وكلاً منها يمتلك طيف فعالية أدى إلى تطبيقها سريرياً بشكل واسع المدى.

إن حدوث **المقاومة الجرثومية** يشكل تحدياً لاستعمال الصادات. تشمل الآليات المستبطنة لحدوث المقاومة الجرثومية تجاه مثبطات تركيب الجدار الخلوي إنتاج أنزيمات تعطل الصادة، تبدل في بنى المستقبلات المستهدفة، وتناقص نفوذية الأغشية الخلوية الجرثومية تجاه الصادات. تشمل الطرق المتبعة للتغلب على المقاومة الجرثومية استعمال عوامل إضافية تستطيع منع تعطيل الصادة، استعمال المشاركة بين الصادات. إدخال صادات جديدة من المشتقات الكيميائية (وغالباً غالية الثمن). وتفادي استعمال الصادات دون تمييز أو إساءة استعمالها.

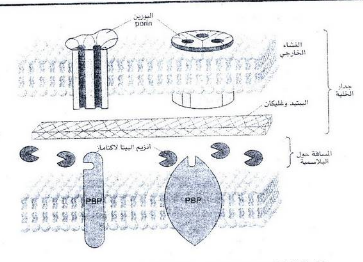
Penicillins

A. **التصنيف:** تشتق جميع البنسلينات من حمض 6- أمينوبنسلينك وتحتوي على حلقة البيتالاكتام والتي هي هامة لفعاليتها المضادة للجراثيم. تمتلك مجموعات البنسلين مجموعات ذرية بديلة مسؤولة عن الاختلاف في الفعالية العلاجية، وتأثرها بالحمض والإماهة الأنزيمية ومصيرها الحيوي.

B. **الحرائك الفارماكولوجية:** تختلف البنسلينات في مقاومتها لحموضة المعدة ولذلك تختلف في جاهزيتها الحيوية الفموية. وهي مركبات قطبية لا تستقلب بشكل كبير. تطرح عادة دون تبدل في البول عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي، والعملية الأخيرة يمكن تثبيطها بالبروبنسيد. يطرح الأمبيسلين والنافيسيلين جزئياً من طريق الصفراء. تختلف أنصاف الأعمار البلاسمية للبنسلينات من ½ إلى 1 ساعة. إن البروكائين والبنزاتين هي أشكال من البنسلين G توصف حقناً ضمن العضل وتمتلك نصف عمر حيوي طويل وذلك لأن الدواء الفعال يتحرر بشكل بطيء جداً إلى الدوران. غالبية البنسلينات تعبر الحاجز الدموي الدماغي. عندما تكون السحايا ملتهبة.

C. **آليات التأثير والمقاومة:** إن صادات البيتالاكتام هي أدوية **مبيدة للجراثيم**. تعمل على تثبيط تركيب جدار الخلية بالخطوات التالية (شكل 43-2): (1) ارتباط الأدوية بمستقبلات نوعية **(بروتينات الرابطة للبنسلين: PBPS)** المتوضعة في الغشاء السيتوبلاسمي الجرثومي (2) **تثبيط الترانس ببتيداز** وهي أنزيمات تعمل على ربط سلاسل الببتيدوغليكان بشكل متصالب وتشكل جزءً من جدار الخلية و (3) تفعيل **أنزيمات الحالة الذاتية** التي تسبب أذيات في جدار الخلية الجرثومية.

ينجم عن الإماهة الأنزيمية لحلقة البيتالاكتام فقدان الفعالية المضادة للجراثيم. إن تشكيل **البيتالاكتاماز** (بنسليناز) من قبل غالبية العنقوديات والعديد من سلبيات الغرام من المتعضيات يعتبر **الآلية الرئيسية** للمقاومة الجرثومية. وتثبيط هذه الأنزيمات الجرثومية (باستعمال tazolaclam, sulbactam,clavulanic acid) تستعمل أحياناً مشاركة مع البنسلينات البيتالاكتام لمنع تعطيلها. إن التبدل البنيوي في البروتينات الرابطة للبنسلينات



شكل 43-2: المشاهد في هذا الشكل يتواجد فقط في المتعضيات سلبية الغرام. يتم اختراقه بواسطة بروتينات (Porins) وهي نفوذية للمواد المحبة للماء مثل صادات البيتالاكتام سلاسل الببتيدوغليكان (murcins) ترتبط بشكل معترض مع الترانس ببتيداز المتوضعة في الغشاء السيتوبلاسمي، والتي تترافق بالبروتينات الرابطة للبنسلين (PBA). ترتبط صادات البيتالاكتام مع PBPS وتثبط ترانس ببتيداز، وهي الخطوة الأخيرة من تركيب الغشاء الخلوي، وهي أيضاً تفعل الأنزيمات الحالة الذاتية التي تسبب أذيات في جدار الخلية. أنزيمات بيتالاكتاماز، تعطل صادات البيتالاكتام، قد تتواجد في المسافة البلاسمية المحيطة على السطح الخارجي من الغشاء السيتوبلاسمي.

هي من آليات المقاومة الأخرى المسؤولة عن مقاومة العنقوديات تجاه الميتاسللين وعن مقاومة المكورات الرئوية تجاه البنسلين G. قد تساهم التبدلات في البنى (الـ Porins) البروتينية للغشاء الخارجي لبعض العصيات سلبية الغرام (مثل العصيات الزرق) في المقاومة من خلال إعاقة وصول البنسلينات إلى البروتينات الرابطة لها.

D. **الاستعمالات السريرية:**

1. **البنسلينات ضيقة الطيف الحساسة للبنسليناز:** **Penicillin G** هو الدواء الرئيسي في هذه المجموعة يمتلك فعالية جرثومية ذات طيف تأثير محدود، ذو حساسية لأنزيمات البيتالاكتاماز. تشمل الاستعمالات السريرية معالجة الأخماج الناجمة عن العقديات الشائعة بالمكورات السحائية والعصيات إيجابية الغرام، واللولبيات. إن العديد من سلالات المكورات الرئوية مقاومة للبنسلينات. وكذلك غالبية العنقوديات المذهبة وعدد هام من النيسريات السيلانية مقاومة بإنتاجها للبيتالاكتاماز. على الرغم من أن البنسلين G لم يعد يستعمل في السيلان البني ولكنه يبقى الدواء المفضل لمعالجة الإفرنجي. يمكن تعزيز الفعالية ضد المكورات المعوية باستعمال الأمينوغليكوزيدات. **Penicillin V** هو دواء يعطى من طريق الفم ويستعمل بشكل رئيسي في أخماج الفم والبلعوم.
2. **البنسلينات ضيقة الطيف جداً، والمقاومة للبنسليناز:** تشمل هذه المجموعة من البنسلينات الـ **methicillin** (الدواء الرئيسي)، **nafcillin** و**oxacillin**. يتضمن استعمالها الرئيس معالجة الأخماج المعروفة أو المتوقعة بالمكورات العنقودية. إن المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين (MRSA) هي مقاومة أيضاً للعناصر الأخرى في هذه المجموعة وربما مقاومة أيضاً للعديد من الأدوية المضادة للجراثيم.
3. **البنسلينات واسعة الطيف، الحساسة للبنسليناز:**

a. **Ampicillin** و**amoxicillin:** تمتلك هذه الأدوية من البنسلينات طيف واسع من الفعالية المضادة للجراثيم أكثر من البنسلين G ولكن تبقى حساسة للبنسليناز. يشمل استعمالها السريري استطبابات شبيهة بالبنسلين G بالاضافة إلى الأخماج الناجمة عن المكورات المعوية، *الليستريا الوحيدة النوى،*

الايشيرشيا الكولونية، المتقلبات. على الرغم من أن هناك سلالات مقاومة قد تشكلت من *المستدميات النزلية والموركسيلات النزلية*. تعزز فعاليتها المضادة للجراثيم عندما تُستعمل مشاركة مع مثبطات البنسليناز (Clavulanic acid إلخ). يمتلك الأمبيسلين فعل تآزري بمشاركته مع الأمينوغليكوزيدات في معالجة الأخماج بالمكورات المعوية الليسترية.

b. **الـ Piperacillin والـ ticarcillin:** تمتلك هذه الأدوية فعالية ضد العديد من العصيات سلبية الغرام بما فيها العصيات الزرق، الأنتروباكتر، وبعض حالات من الكلبسيلا. تمتلك غالبية الأدوية في هذه المجموعة تأثيرات تساندية عندما تستعمل مع الأمينوغليكوزيدات ضد تلك المتعضيات. إن البيبراسيلين والتيكارسيلين حساستين تجاه البنسليناز وغالباً ما تستعمل مشاركة مع مثبطات البنسليناز لتعزز من فعاليتها.

E. **السمية:**

1. **التحسس:** تشمل التفاعلات التحسسية الشري، الحكة الشديدة، حمى، تورم مفصلي، فقر دم انحلالي، التهاب كلية، صدمة تأقية. حوالي 5–10٪ من الأشخاص ذوي القصة السابقة التحسسية تجاه البنسلين يتحسسون للبنسلين عندما يعطى مرة ثانية. يسبب الميتاسيلين التهاب كلية أكثر من غيره من البنسلينات، يترافق النافيسيلين مع نقص العدلات. تشمل المحددات المستضدية منتجات تقويض البنسلينات مثل حمض الـ Penicilloic حيث يجب أن يفترض وجود **تحسس تصالبي** تام بين البنسلينات المختلفة. يسبب الأمبيسلين غالباً اندفاع جلدي بقعي حطاطي وذلك قد لا يكون ناجماً عن تفاعل تحسسي.
2. **الاضطرابات المعدية المعوية:** قد يحدث غثيان وإسهال بالبنسلينات الفموية خاصة بالأمبيسلين. عدم راحة هضمية قد تحدث بتخريش مباشر أو بفرط نمو المتعضيات إيجابية الغرام أو الخمائر. قد يسبب الأمبيسلين التهاب كولون غشائي كاذب.
3. **سمية هابطية (الشوارد الموجبة):** قد تحدث تأثيرات سمية من Na^+ أو K^+ عند إعطاء جرعات عالية من أملاح البنسلين للمرضى المصابين بأمراض قلبية وعائية أو كلوية.

Cephalosporins

A. **التصنيف:** السيفالوسبورينات هي مشتقات من حمض 7 ـ أمينوسيفالوسبورانيك وتحتوي على حلقة البيتالاكتام في بنيتها. إن العديد من عناصر هذه المجموعة قيد الاستعمال السريري. وتختلف السيفالوسبورينات في فعاليتها المضادة للجراثيم وقد صممت إلى الجيل الأول، الثاني، الثالث أو الرابع طبقاً لنظام إدخالها في الاستعمال السريري.

B. **الحرائك الفارماكولوجية:** تتوفر العديد من السيفالوسبورينات للاستعمال من طرق الفم، ولكن غالبيتها تعطى عن طريق الحقن الخلالي. قد تخضع السيفالوسبورينات ذات السلاسل الجانبية للاستقلاب الكبدي، ولكن غالبية آلية إطراح هذه الأدوية هو عن طريق الإطراح الكلوي بآلية الإفراز الأنبوبي الفعال. يطرح الـ Cefoperazone وceftriaxone بشكل رئيسي في الصفراء. لا تصل غالبية سيفالوسبورينات الجيل الأول والثاني إلى السائل الدماغي الشوكي حتى في حال وجود حالة التهابية في السحايا.

C. **آليات التأثير والمقاومة:** ترتبط السيفالوسبورينات مع الـ PBPs على أغشية الخلية الجرثومية فتثبط تركيب جدار الخلية بآلية مشابهة لآلية عمل البنسلينات. السيفالوسبورينات هي صادات قاتلة للمتضيات المتحسسة عليها. إن الاختلافات البنيوية عن البنسلينات يجعل السيفالوسبورينات أقل حساسية لأنزيمات البنسليناز المنتجة من قبل المكورات العنقودية، ولكن العديد من الجراثيم تقاوم من خلال إنتاجها بيتالاكتاماز أخرى تستطيع تعطيل السيفالوسبورينات. قد تحدث المقاومة أيضاً نتيجة نقص النفوذية الغشائية تجاه السيفالوسبورينات ومن تبدلات في الـ PBPs. غالبية المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين أيضاً مقاومة لغالبية السيفالوسبورينات.

D. **الاستعمالات السريرية:**

1. **ادوية الجيل الأول:** **Cefazolin** (خلالي) و**cefalexin** (فموي) هي أمثلة من هذه المجموعة. وهي فعالة ضد المكورات إيجابية الغرام والتي تشمل العنقوديات والعقديات الشائعة. وإن العديد من سلالات الايشيرشياالكولونية والكليبسيلات الرئوية هي أيضاً متحسسة عليها. يشمل استعمالها السريري معالجة الأخماج الناجمة عن هذه العوامل الممرضة والوقاية الجراحية في في حالات منتخبة. تمتلك هذه الأدوية

فعالية قليلة ضد المكورات سلبية الغرام، المكورات المعوية والعنقوديات المقاومة على الميتاسيلين وغالبية العصيات سلبية الغرام.

2. **أدوية الجيل الثاني:** إن أدوية هذه المجموعة أقل فعالية عادة ضد العوامل الممرضة إيجابية الغرام من أدوية الجيل الأول، ولكن تغطي بفعاليتها سلبيات الغرام. الاختلافات الرئيسية في فعاليتها تحدث بين أدوية هذه المجموعة. أمثلة عن الاستعمالات السريرية تضم الأخماج الناجمة عن *العصوانيات الهشة* (**Cefoxitin, Cefotetan**) *والمستدميات النزلية أو الموركسيلات النزلية* (**cefaclor، cefuroxime**).

3. **أدوية الجيل الثالث:** تتضمن الملامح المميزة لأدوية الجيل الثالث (مثل **Cefotaxime, Cefoperazone**) فعالية متزايدة ضد العوامل الممرضة سلبية الغرام المقاومة أدوية البيتالاكتام الأخرى، ولديها القدرة لاختراق الحاجز الدموي الدماغي (ما عدا cefoperazone، وcefixme). غالبيتها فعّال ضد المكورات *المعوية و*Serratia marcescens, providencia *وسلالات المستدمية النزلية والنيسريان المنتجة للبيتالاكتاماز*. تمتلك أفراد هذه المجموعة فعالية ضد الزوائف (**Ceftazidime**) والعصوانيات الهشة (**Ceftizoxime**). يجب الاحتفاظ بأدوية هذه المجموعة لمعالجة الأخماج الخطيرة مثل التهاب السحايا الجرثومي. **Ceftriaxon** (خلالياً) و**cefixime** (فموياً) أدوية مفضلة في معالجة السيلان البني. كذلك فإن إعطاء جرعة وحيدة من ceftriaxone في معالجة التهاب الأذن الوسطى الحاد تعادل فعاليته العلاجية عشرة أيام من المعالجة بالـ Amoxicillin أوcefaclor.

4. **أدوية الجيل الرابع:** **Cefipime** مقاوم للبيتالاكتاماز المنتجة من قبل العوامل الممرضة سلبية الغرام بما فيها الجراثيم المعوية، المستدميات والنيسريات. يشارك الـ Cefipime أدوية الجيل الأول بفعاليته ضد إيجابيات الغرام، ويشارك الجيل الثالث بفعاليته تجاه سلبيات الغرام.

E. **السمية:**

1. **التحسس:** تسبب السيفالوسبورينات تفاعلات تحسسية تتراوح من الاندفاعات الجلدية إلى الصدمة التأقية. تحدث هذه التفاعلات بتواتر أقل بالسيفالوسبورينات مقارنة مع البنسلينات. إن التحسس المتصالب التام بين مختلف السيفالوسبورينات يجب افتراض وجوده. إن التفاعلات المتصالبة بين البنسلينات والسيفالوسبورينات غير تامة (5-10٪). لذلك المرضى المتحسسين على البنسلين أحياناً يعالجون بنجاح بالسيفالوسبورينات. ولكن المرضى الذين لديهم قصة *تأقية* تجاه البنسلينات يجب أن لا يعالجوا بالسيفالوسبورينات.

2. **تأثيرات غير مرغوبة أخرى:** قد تسبب السيفالوسبورينات ألم في مكان الحقن العضلي والتهاب وريدي بعد حقنها الوريدي. وقد تزيد من السمية الكلوية للأمينوغليكوزيدات عند يعطى الدوائين معاً. تسبب الأدوية الحاوية على مجموعة المثيل ثيوتترازول (moxalactam، cefotetan، cefoperazone) نقص طليعة الترومبين الدموي وتفاعلات شبيهة بالديسلفيرام مع الإيثانول. ينقص الـ Moxalactam من وظيفة الصفيحات الدموية وقد يسبب نزفاً شديداً.

أدوية البيتالاكتام الأخرى

A. **Aztreonam:** هو **monobactam** مقاوم للبيتالاكتاماز المنتجة من العصيات سلبية الغرام والتي تضم الكلبسيلا، الزوائف والمشطورات. الدواء ليس له فعالية ضد الجراثيم إيجابية الغرام أو اللا هوائيات وهو مثبط لتركيب الجدار الخلوي، ويرتبط بألفة مع الـ PBPs ويمتلك فعلاً تآزرياً مع الأمينوغليكوزيدات.

يعطى الـ aztreonam وريدياً ويطرح عن طريق الإفراز الأنبوبي الكلوي. يزداد نصف عمره الحيوي في قصور الكلية. تشمل تأثيراته غير المرغوبة اضطرابات هضمية مع خمج إضافي، دوار، صداع وسمية كبدية نادرة. على الرغم من إمكانية إحداثه للطفح الجلدي ولكنه لا يمتلك تحسس تصالبي مع البنسلينات.

B. **Imifenem وmeropenem:** هذه الأدوية من الـ **carbapenems** (تختلف كيميائياً من البنسلينات ولكنها تحمل حلقة البيتالاكتام) مع حساسية أقل تجاه البيتالاكتاماز. تمتلك هذه الأدوية فعالية واسعة تجاه المكورات إيجابية الغرام (تشمل المكورات الرئوية المقاومة على البنسلين)، والعصيات سلبية الغرام واللاهوائيات. يعطى الـ imipenem حقناً خلالياً وهو ذو فعالية في الأخماج الناجمة عن العوامل الممرضة المقاومة على الصادات الأخرى. وهو حالياً الدواء المفضل في الأخماج الناجمة عن الجراثيم المعوية.

يتعطل Imipenem بشكل ثابت بالديهيدروبيبتيداز I الكلوية، ويعطى بمشاركة ثابتة مع الـ Cilastatin الذي يثبط هذا الأنزيم. يزيد الـ cilastatin نصف العمر البلاسمي لـ imipenem ويثبط تشكل مستقلب ذو سمية كلوية فعالة.

تشمل التاثيرات غير المرغوبة لـ Imipenem-cilastatin حدوث اضطراب هضمي، اندفاع جلدي. تسبب المستويات البلاسمية العالية جداً سمية للجملة العصبية المركزية (تخليط، اعتلال دماغي، اختلاجات). هناك تصالب تحسسي جزئي مع البنلسينات. : **Meropenem** مشابه لـ imipenem ولكن يختلف عنه بأن لا يستقلب بالديهيدروبيبتيداز الكلوية وأقل إحداثاً للاختلاجات.

C . **مثبطات البيتالاكتاماز: Clavulanic acid ، Sulbactam** و**tazobactam** تستعمل بشكل ثابت مشاركة مع بعض البنسلينات القابلة للإماهة. وهي أكثر فعالية ضد البيتالاكتاماز المرمزة بالبلاسميد التي تنتج من قبل المكورات البنية، المكورات العقدية، *والايشرشيا الكولونية والمستدميات النزلية*. وهي ليست مثبطات جيدة للبيتالاكتاماز ذات التحريض الصبغي المتشكلة بالمكورات المعوية والزوائف.

مثبطات تركيب جدار الخلية الأخرى:

A . **Vancomycin**: هو غليلوبروتين مبيد للجراثيم، يرتبط بالـ D - آلانين - D آلانين الإنتهائية المشكلة البدئية للببتيدوغليكات الببتيد الخماسي في السلسة الجانبية، ويثبط الـ transglycosylation. يمنع هذا التأثير تطاول سلسلة الببتيدوغليكات ويتدخل بالروابط المتصالبة. تشمل المقاومة نقص ألفة الفانكوميسين لموقع الارتباط الناجم عن تبدل في نهاية D - آلانين - D - آلانين لاكتات. يمتلك الفانكوميسين طيف تأثير ضيق، يستعمل للأخماج الخطيرة الناجمة عن العوامل الممرضة إيجابية الغرام المقاومة على الأدوية مثل المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين (MRSA). المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين، *والمطثيات الصعبة*. لقد ظهرت مكورات معوية مقاومة للفانكوميسين حديثاً، والتي تعتبر مشكلة سريرية خطيرة حيث أن مثل هذه العوامل الممرضة عادة تبدي مقاومة دوائية متعددة.

بشكل مشابه فإن سلالات MRSA تمتلك مقاومة معتدلة تجاه الفانكوميسين كما أظهرت التقارير. مما أدى لفشل المعالجة. لا يمتص الفانكوميسين من السبيل الهضمي ويمكن إعطاؤها فموياً في حال التهاب الأمعاء والكولون الجرثومي. يخترق الفانكوميسين عند إعطاؤه خلالياً غالبية الأنسجة ويطرح دون تبدل في البول. إن تعديل الجرعة إلزامياً عند مرضى قصور الكلية. تشمل التأثيرات السمية للفانكوميسين حدوث قشعريرة حمى، سمية سمعية وسمية كلوية. قد يسبب التسريب الوريدي السريع توهج منتشر (متلازمة الرجل الأحمر).

B . **Fosfomycin**: هو مثبط استقلابي لأنزيم اينولبيروفات ترانسفيراز الخلوي. يمنع هذا التأثير تشكل الـ N - أستيل موراميك أسيد (MAMA) والأخير هو طليعة جزيئية لتشكل سلسلة الببتيدوغليكان. تحدث المقاومة تجاه Fosfomycin عن طريق نقص تراكمه داخل الخلية.

يطرح الـ Fosfomycin من طريق الكلية بمستويات بولية تزيد عن التركيز المثبط الأدنى (**MIcs**) من أجل العديد من العوامل الممرضة في السبيل البولي. إن هذا الدواء بجرعته الوحيدة هو أقل فعالية من المعالجة لمدة سبعة أيام بالفلوروكينولونات. والجرعات المتكررة من هذا الدواء تؤهب لظهور المقاومة بسرعة والإسهال شائع الحدوث. قد يمتلك الـ Fosfomycin فعلاً تساندياً مع البيتالاكتام والكينولونات في بعض الأخماج النوعية.

C . **Bacitracin**: هو صاد حيوي ببتيدي يتدخل مع المرحلة الأخيرة من تركيب الجدار الخلوي في العوامل الممرضة إيجابية الغرام. ولكن بسبب سميته الكلوية الملحوظة فإن الدواء يستعمل بشكل موضعي فقط.

D . **Cycloserine**: هو مضاد للاستقلاب حيث يحصر إضافة D - آلانين في السلسة الجانبية للببتيد الخماسي للببتيدوغليكان. وبسبب سميته العصبية (رجفانات، اختلاجات، نفاس) يستعمل السيكلوسيرين فقط لمعالجة السل الناجم عن العوامل الممرضة المقاومة لأدوية الخط العلاجي الأول.

قائمة الأدوية:

الأدوية التالية هي أدوية هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ميزات المتغيرات بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض.

أسم المجموعة	الدواء الرئيسي	متغيرات رئيسية
Penicillins		
طيف محدود	Peniciuin G	Peniciuin V
مقاومة للبيتالاكتاماز	Methicillin	Nafcillin, oxacillin, cloxacillin
واسعة الطيف	Ampicillin, carbencillin	Amoxicillin, pipcracillin, ticarcillin
Cephalosporins		
الجيل الأول	Cefazolin	Cephalexin, cephradine, cephapirin
الجيل الثاني	Cefamandole	Cofaclor, cofotetan, cefoxitin
الجيل الثالث	Cefoperazone	Cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone
الجيل الرابع	Cefepime	
Carbapenem	Imipenem	Meropenem
Monobaclam	Aztreonam	
Beta-lactamase inhibitors[1]	Clavulanic acid	Sulbactam, tazobactam

[1] تعتبر فعاليتها المضادة للجراثيم مهملة عندما تستعمل لوحدها.

الأسئلة

التوجيهات: كل من الأسئلة المرقمة أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواباً واحداً فقط أو متمم للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول المصير الحيوي للبنسلينات السيفالوسبورينات هو أكثر صحة؟
   - (A) تتأثر جاهزيتها الحيوية بالاستقلاب بالعبور الأولي
   - (B) فقط الجيل الثالث من السيفالوسبورينات يعبر الحاجز الدموي الدماغي
   - (C) البروكائين بنسلين ـ G هو الصاد الأكثر شيوعاً للاستعمال عن طريق الوريد
   - (D) يثبط عود الامتصاص الأنبوبي للبيتالاكتام بالبروبنسيد
   - (E) يطرح كلاً من Nafcillin وceftriaxone بشكل رئيسي عن طريق الصفراء
2. تشمل آلية تأثير السيفالوسبورينات المضادة للجراثيم
   - (A) تثبيط تركيب طلائع البيتدوغليكان
   - (B) يتدخل بتركيب الأرغوسيترول
   - (C) يثبط تفاعلات الـ Transpeptidation
   - (D) يثبط البيتالاكتاماز
   - (E) يرتبط مع مستقبلات بروتينية سيتوبلاسمية

العبارات 3-4: شوهد رجل عمره 21 عاماً في العيادة يشتكي من عسرة تبول مع خروج قيح أصفر إحليلي. لديه قرحة غير مؤلمة على القضيب ذات قاعدة نظيفة وضخامة عقدية لمفية غير ممضة ناحية. أظهرت النتحة الإحليلية بتلوين غرام مكورات مضاعفة سلبية الغرام ضمن خلايا شكليائية متعددة. أخبر المريض طاقم العيادة بأنه عاطل عن العمل وأنه لم يتناول الطعام منذ يومين.

3. المعالجة الأكثر ملاءمة للسيلان البني لدى هذا المريض هي
   - (A) Amoxicillin لمدة سبعة أيام
   - (B) Ceftriaxone ضمن العضل، جرعة وحيدة
   - (C) Procaine penicillin –G حقناً ضمن العضل كجرعة وحيدة مع واحد غرام من البروبنسيد.
   - (D) Tetracycline فموياً لمدة سبعة أيام
   - (E) Vancomyin حقناً عضلياً كجرعة وحيدة
4. الفحص المجهري بالتألق المناعي للسائل من قرحة القضيب أظهر وجود لولبيات. إذ تبين أن المريض مصاب بخمج *اللولبيات الشاحبة* فإن الكورس العلاجي المفضل سوف يكون:
   - (A) المعالجة بالـ Spectinomycin
   - (B) المعالجة بالـ Tetracyclines
   - (C) حقن البنزاتين بنسلين -G عضلياً
   - (D) إعطاء جرعة وحيدة من Fosfomycin
   - (E) عدم إعطاء صادات أخرى لأن المعالجة الدوائية للسيلان البني سوف يقنع حضانة الإفرنجي
5. أي من العبارات التالية حول Imipenem هي أكثر صحة:

(A) يمتلك الدواء فعالية مضادة للجراثيم ذات طيف ضيق
(B) يستعمل بشكل دائم مشاركة مع الـ Sulbactam
(C) هو ذو حساسية عالية تجاه البيتالاكتاماز المنتجة من أنواع الجراثيم المعوية
(D) في سوء وظيفة الكلية، يجب إنقاص الجرعة بشكل ضروري لتفادي الاختلاجات
(E) imipenem فعال في المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين

6. رجل ضعيف واهن مُسِنّ مصاب بحمى يعتقد أنها ناجمة عن الإنتان. لديه آفات جلدية واسعة. أظهرت الكشاطة وجود أعدد كبيرة من المكورات إيجابية الغرام. الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة هذا المريض هو:
(A) Amoxicillin
(B) Aztreonam
(C) Moxalactam
(D) Nafcillin
(E) Penicillin G

7. امرأة عمرها 36 عاماً عولجت حديثاً من أجل ابيضاض الدم قبلت في المشفى وهي مصابة بالتوعك والقشعريرة وحرارة عالية. أظهر التلوين بطريقة الغرام للدم وجود عصيات سلبية الغرام. أظهر التشخيص البدئي وجود تجرثم في الدم، واستطب إعطاء الصادات حقناً خلالياً. سجلات المريضة تظهر بأنها أصيبت باندفاع شروي شديد، هبوط ضغط شرياني، صعوبة تنفس تالية لإعطاء البنسلين لها فموياً منذ حوالي 6 أشهر سابقة. فالنظام العلاجي الأكثر ملاءمة في المعالجة التجريبية هو:
(A) Ampicillin وsulbactam
(B) Aztreonam
(C) Cefazolin
(D) Imipenem وcilastatin
(E) ticarcillin وclavalanicacd

العبارات 8-10: رجل عمره 52 عاماً (وزن 70 كغ) أحضر إلى غرفة الإسعاف بحالة تخليط وهذيان. كان لديه ارتفاع حرارة لمدة 24 ساعة خلال ذلك كان يشتكي من صداع شديد ويعاني من غثيان وإقياء. أظهر البزل القطني ارتفاع الضغط، تضمن السائل الدماغي الشوكي ارتفاع البروتين وتناقص الغلوكوز وازدياد العدلات. أخبرت بأن المريض لديه قصة استعمال طويلة من المعالجة بالصادات من أجل التهاب الجيوب ولكنه بالوقت الراهن لا يتناول أي دواء عدا Ibuprofen. أظهر تلوين غرام للطاخة السائل الدماغي الشوكي وجود مكورات مضاعفة إيجابية الغرام، ووضع التشخيص الأولي على أنه التهاب سحايا قيحي. أخبرك التقرير الحيوي المجهري عزل 15٪ تقريباً من *المكورات العنقودية الرئوية* في المستعمرة، كان التركيز المثبط الأصغري للبنسلين G أكبر من2 ملغ/مل.

8. معالجة هذا المريض يجب أن تبدأ حالاً بـ:
(A) الأمبيسلين 2 غرام وريدياً كل 6 ساعات
(B) Cefoperazone 2 غرام وريدياً كل 12 ساعات
(C) Cefotaxime 15 غرام وريدياً كل 6 ساعات
(D) Nafcillin 2 غرام وريدياً كل 4 ساعات
(E) Penicillin G 2 مليون وحدة وريدية كل 4 ساعة

9. الأسس الجزيئي لمقاومة المكورات الرئوية للبنسلين G هو:
(A) إنتاج أنزيمات البيتالاكتاماز
(B) تبدلات بنيوية في البروتينات الرابطة للبنسلين
(C) نقص تراكم البنسلين G داخل الخلايا
(D) تبدلات في بناء D- آلانين -D آلانين يحصر طلائع الببتدوغليكان
(E) تبدلات في بنية الـ Porin

10. إذا كان عمر هذا المريض 82 عاماً ومسحة تلوين غرام للسائل الدماغي الشوكي أظهرت عصيات سلبية الغرام شبيهة بالديفتريا، فالنظام العلاجي التجريبي بالصادات سوف يشمل:
(A) Ampicillin
(B) Cofazolin
(C) Moxalactam
(D) Ticarcillin
(E) Vancomycin

11. أي من العبارات التالية حول الـ Cefotetan صحيح؟
(A) فعالة ضد سلالات MRSA
(B) الدواء المفضل في ذات الرئة المكتسبة في التجمعات
(C) من الجيل الرابع للسيفالوسبورينات
(D) تنقص زمن بروترومبين
(E) تشمل طيفها المضاد الجرثومي *العصوانيات الهشة*

12. احتاج مريض للمعالجة بالصاد الحيوي من أجل وضع صمام طبيعي، نتيجة التهاب شغاف بالمكورات المعوية إيجابية الزرع. تشمل قصة المرضية حدوث تفاعل تأقي شديد تجاه البنسلين G خلال السنة الماضية. المقاربة المفضلة سوف تكون بالمعالجة بـ:
(A) Amoxicillin /clavulanate
(B) Aztreonam
(C) Cefazolin + Gentamicin
(D) Meropenem
(E) Vancomcin

13. يمتلك هذا الدواء فعالية ضد العديد من سلالات الزوائف (العصيات الزرق). ولكن عندما يستعمل لوحده فإنه يؤهب لظهور المقاومة خلال مدة المعالجة. يجب أن لا يستعمل الدواء عند المرضى المتحسسين على البنسلين. تعزز فعاليته ضد العصيات سلبية الغرام بمشاركته مع الـ Tazobactam.
(A) Amoxicillin
(B) Aztreonam
(C) Imipenem
(D) Piperacllin
(E) Vancomycin

14. أي من العبارات التالية حول الفانكوميسين صحيحة؟
(A) هو مثبط لنمو الجراثيم
(B) يرتبط بالـ PBPs
(C) لا يتحسس على البنسليناز
(D) يمتلك ميزة بأنه ذو جاهزية حيوية فموية
(E) يحدث التهاب الأمعاء والكولون بالمكورات العنقودية بشكل شائع خلال استعماله.

15. أي من العبارات التالية حول الأمبيسلين خاطئة:
(A) تتعزز فعاليتها بالـ Sulbactam
(B) تسبب اندفاعات حطاطية بقعية
(C) هو الدواء المفضل لمعالجة خمج الليستيريا وحيدة النواة
(D) يستأصل غالبية سلالات الـ MRSA
(E) قد يحدث التهاب كولون غشائي كاذب.

التوجيهات (العبارات 16-18): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة. اكتب باختصار إجابتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة مع الإجابات آخر القسم.

رجل عمره 64 عاما ادخل للمشفى للتقييم والمعالجة من أجل كارسينوما اللسان. بعد كورس معالجة كيميائية. أحضر المريض لغرفة العمليات من أجل تجريف عنق جذري. أجرى له التنبيب وأعطي وريديا 2 غرام من Cefoxitim. بعد عشرة دقائق تطور لديه هبوط ضغط شرياني حيث كان الضغط الدموي الانقباضي 40-50 ملغ زئبق، وزيز شامل للساحتين الرئويتين وشري.

تم تأجيل العمل الجراحي، وأعطي المريض وريديا epinephrine dexamethasone. diphenhydramie, والسوائل لمدة ساعتين. تم عود الضغط الدموي والمحافظة على التسريب الوريدي لـ dopamine. في وحدة العناية المشددة، بين تخطيط القلب الكهربي وجود أذية قلبية حادة، وليس لدى المريض قصة خناق صدر سابق أو مرض قلبي. أظهرت صورة الصدر الشعاعية حجم القلب طبيعي ووذمة رئة بالجانبين.

16. لماذا أعطي Cefoxitim في زمن العمل الجراحي؟
17. ما هو نوع التحسس الدوائي الذي عانى منه المريض؟
18. لماذا أعطي الابيي نفرين، ديفيندهيدرامين والستروئيدات القشرية السكرية؟

الأجوبة

1. إن ثباته في الحمض المعدي يلعب دورا حاسما في الجاهزية الحيوية لصادات البيتالاكتام. Cefixime، سيفالوسبورين من الجيل الثالث، وcefepime (الجيل الرابع) كلاهما يعبر الحاجز الدموي الدماغي. Cefoperazone لا يحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي حتى يكون مفيدا في التهاب السحايا الجرثومي. البروكائين بنسلين G يعطى حقنا عضليا (ليس وريديا) ونادرا ما يستعمل الآن بسبب مقاومة المكورات

البنية والمكورات الرئوية عليه. تطول أنصاف أعمار الإطراحية للعديد من صادات البيتالاكتام باستعمال البروبنسيد. الـذي يثبط إفرازها الأنبوبي القريب. الإطراح الصفراوي هو الطريق الرئيسي لإطراح الـ nafcillin وceftriaxone. الجواب (E).

2. ترتبط السيفالوسبورينات مع الـPBPs الموجودة في الغشاء السيتوبلاسمي وتؤثر على مرحلة الترانسببتداز من تركيب الجدار الخلوي (المرحلة الأخيرة) فتثبط الربط المتصالب للببتيد وغليكان. بشكل مشابه للبنسلين، فالسيفالوسبورينات تفعل أيضاً الحل الذاتي الذي يحطم جدار الخلية. Vancomycin هو مثبط للـ Transglycosylation وبشكل مشابه للـ fosfomycin، فإنه يتدخل بتركيب الجزيئات الطليعية الضرورية لتشكل سلسلة الببتيدوغليكان. الجواب (C).

3. العلاج المفضل للسيلان البني يشمل إعطاء جرعة وحيدة من Ceftriaxone (حقناً عضلياً) أو Cefixime (فموياً). لاحظ ذلك أن سيفالوسبورينات الجيل الثالث لا تمتلك فعالية ضد الكلاميديا أو العوامل الممرضة الأخرى المسؤولة عن التهاب الإحليل بغير المكورات البنية. بسبب نسبة الحدوث العالية لإنتاج البيتالاكتاماز من قبل المكورات البنية، فلم يعد استعمال البنسلين G أو الأموكسيلين ملاءماً في السيلان البني. وبشكل مشابه فالعديد من سلالات المكورات البنية مقاومة على التتراسكلين. هناك أدوية أخرى تستعمل خط علاج أولي (ليست مدونة) في السيلان البني تضم السيبروفلوكساسين وOfloxain (انظر الفصل 46). الجواب (B).

4. هذا المريض المصاب بالسيلان البني مصاب بالأفرنجي البدئي. قرحة القضيب وضخامة اللمفاوية غير الممضة ولتحديد اللولبيات بالفحص المجهري من السائل المستخرج من الآفة هو وسيلة تشخيص ضرورية. الاختبارات المصلية للأفرنجي (مثل VDRL) من المحتمل أن تكون إيجابية. إن جرعة وحيدة من الـ Ceftriaxane قد تشفي الأفرنجي في طور حضانته ولكنها لا يعتمد عليها في معالجة الأفرنجي البدئي. إن الكورس العلاجي الأكثر ملاءمة لدى هذا المريض هو إعطاء حقنة عضلية وحيدة من 24 مليون وحدة من البنزاتين بنسلين -G. والمرضى المتحسسين للبنسلين يعطى لديهم الدوكساسيكلين أو التتراسكلين لمدة 15 يوماً كعلاج مجدي في غالبية الحالات ولكن نقص المطاوعة قد تكون مشكلة المعالجة الفموية. إن Fosfomycin وspectinomycin لا تمتلك فعالية هامة ضد اللولبيات. الجواب (C).

5. Imipenem يمتلك فعالية ذات طيف واسع تشمل اللا هوائيات والعديد من العصيات سلبية الغرام المنتجة للبيتالاكتاماز بما فيها الجراثيم المعوية. يماه الدواء بالديهيدروببتيداز الكلوية ويعطى مشاركة مع Cilastatin لتثبيط هذا الأنزيم. إن البنية الكيميائية للـ Imipenem تتشابه مع البيتالاكتام وبالتالي يعرض الدواء إلى تحسس تصالبي جزئي مع البنسلين. سوف يحدث سمية عصبية مركزية شديدة تشمل حدوث الاختلاجات في حال عدم إنقاص جرعته عند مرضى قصور الكلية. الجواب (D).

6. تنجم غالباً الآفات الجلدية الجرثومية عن المكورات العنقودية أو المكورات العقدية وقد تؤدي إلى أخماج جهازية، ويجب معالجتها مباشرة إن جميع سلالات العنقوديات المذهبة فعلياً تنتج أنزيمات البنسليناز، لذلك فإن الأموكسيلين والبنسلين G سوف لن يكونا ذو تأثير فعال. Aztreonam هو الفعال الوحيد ضد العصيات سلبية الغرام، والجيل الثالث من السيفالوسبورينات (moxalactam) يمتلك فعالية ضد العوامل المحرضة إيجابية الغرام. إضافة لأن الـ moxalactam يحمل خطورة حدوث اضطرابات نزفية عند المسنين الموهنين من المرضى. يقاوم الـ nafcillin البنسليناز ويمتلك فعالية ضد غالبيته سلالات العنقوديات المذهبة والمكورات العقدية. الجواب (D).

7. كل دواء من الأدوية المدونة يمتلك فعالية ضد بعض عصيات سلبية الغرام. يجب تفادي جميع البنسلينات لدى المرضى ذوي قصة التفاعلات التحسسية لأي من أفراد البنسلينات. يجب تفادي الـ سيفالوسبورينات أيضاً لدى المرضى الذين أصيبوا بالتاق أو فرط الحساسية الشديدة التالي لاستعمال البنسلين. لا يوجد تفاعل متصالب بين البنسلينات وAztreonam. الجواب (B).

8. تقاوم المكورات الرئوية المعزولة التركيز المثبط الأصغرى للبنسلين G أكثر من 2 ملغ/مل. لا تقتل مثل هذا السلالات بتراكيز البنسلين -G أو الأمبيسلين التي يمكن تحقيقها في السائل الدماغي الشوكي. Nafcillin سوف يكون ذو قيمة في التهاب السحايا القحفي المتوقع أنه ناجم عن المكورات العنقودية ولكنه فعاليته قليلة تجاه المكورات الرئوية المقاومة على البنسلين. Cefotaxime وceftriaxone (ليس مدوناً) هو الأكثر فعالية من بين السيفالوسبورينات ضد المكورات الرئوية المقاومة على البنسلين، وإن إضافة الفانكوميسين أو الريفامبيسن يوصى به في حالة السلالات شديدة المقاومة. كما ذكر أعلاه، cefoperazon لا يعبر بثبات الحاجز الدموي الدماغي. الجواب (C).

9. إن العديد من المكورات إيجابية الغرام. خاصة المكورات العنقودية. مقاومة للبنسلين -G عن طريق إنتاجها للبنسليناز. إن تشكل البيتالاكتاماز أيضاً هي إحدى آليات المقاومة للمكورات البنية والعديد من العصيات سلبية الغرام. تنجم مقاومة المكورات الرئوية عن تبدل في البنى الكيميائية البروتينية الرابطة للبنسلين المتوضعة في الغشاء السيتوبلاسمي. وآلية مشابهة تستبطن مقاومة المكورات العنقودية الميتاسيلين (MRSA) قد تلعب التبدلات الحادثة في بنى الـ Porin دوراً في مقاومة العصيات سلبية الغرام تجاه البنسلين. والتبدلات البنيوية في مركب D- آلانين -D- آلانين في السلاسل الببتيدية الخماسية الجانبية للببتيدوغليكان تشكل أساس المقاومة تجاه الفانكوميسين. الجواب (B).

10. إن وجود عصيات إيجابية الغرام الشبيهة بالديفتريا في السائل الدماغي الشوكي لمريض عمره 82 عاماً تشير إلى وجود *ليستريا وحيدة النواة*. إضافة لدورها كعامل مسبب مؤثر في التهاب السحايا عند الوليد، إن أخماج الليستريا أكثر شيوعاً لدى المرضى المسنين والمرضى المعالجين بالأدوية المثبطة للمناعة. تتألف المعالجة من الأمبيسلين مع أو بدون الجنتاميسين. السلالات المقاومة نادرة. الجواب (**A**).

11. لا يتوفر بالوقت الراهن السيفالوسبورينات ذات فعالية ضد سلالات **MRSA**، وهي أدوية غير مفضلة في ذات الرئة المكتسبة في التجمعات. تمتلك أدوية الجيل الثاني من Cefotetan وcefoxiting فعالية ضد الجراثيم اللا هوائية. السيفالوسبورينات الحاوية على حلقة المثيل ثيوتترازول (moxalactam, cefoperazone cefotetan) قد تسبب نقص البروترومبين الدم وتفاعلات شبيهة بالديسلفيرام. الجواب (**E**).

12. المريض المصاب بتحسس شديد تجاه البنسلين. لا ينصح بإعطاءه السيفالوسبورين أو Carbapenem مثل meropenem. لا يمتلك الـ Aztreonam أيضاً فعالية هامة ضد المكورات إيجابية الغرام، لذلك فالمعالجة المنطقية في هذه الحالة هو إعطاء الفانكوميسين، غالباً مشتركاً مع الأمينوغليكوزيدات لتأثيرها التساندي ضد المكورات المعوية. الجواب (**E**).

13. تمتلك الأدوية العديدة المدونة فعالية ضد سلالات *العصيات الزرق*، وتضم Imipenem, Aztreonam والـ Piperacillin. عندما تستعمل أي من هذه الأدوية كدواء وحيد مفرد في معالجة أخماج العصيات الزرق يمكن أن تظهر المقاومة بسرعة. الـ Aztreonam هو دواء آمن تماماً عند المرضى المتحسسين على البنسلين. الـ Piperacillin (ليس Imipenem) يمتلك فعالية أقوى تجاه العصيات سلبية الغرام المفرزة للبيتالاكتاماز عندما يستعمل مع tazobactam. الجواب (**D**).

14. الفانكوميسين مبيد للجراثيم يؤثر في المرحلة المبكرة من تركيب جدار الخلية ولا يرتبط مع الـ PBPs. وهو لا يمتص بعد إعطاءه الفموي وهو يستعمل بهذا الطريق لمعالجة التهاب الكولون ***بالمطثيات الحاطمة*** والمكورات العنقودية. لا يتحسس الفانكوميسين من أنزيم البيتالاكتاماز حيث لا ينتمي لمجموعة البيتالاكتاما. لا يزال الفانكوميسين يمتلك فعالية مفيدة ضد السلالات من المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين. الجواب (**C**).

15. يسبب الأمبيسلين اضطراب في الفلورا الدقيقة الطبيعية ويؤهب الأخماج فطرية والتهاب الكولون ناجم عن أنواع المكورات العنقودية المطثيات. تحدث الاندفاعات الحطاطية البروفية بتواتر ملحوظ خلال استعمل الأمبيسلين، خاصة إذا أعطيت لمريض مصاب بأخماج فيروسية. تتعزز فعالية الأمبيسلين بالـ Sulbactam (مثبط للبنسليناز)، ولا يمتلك البنسلين فعالية ضد سلالات MRSA. الجواب (**D**).

16. تستطب المعالجة الوقائية الكيميائية عند تكون نسبة أخماج الجروح التالية للعمل الجراحي تحت ظروف مثالية تعادل أو تزيد عن 5٪. هذا المريض تم علاجه من السرطان، وربما بأدوية مثبطة للمناعة قد تعزز خطورة حدوث الخمج. إن السيفالوسبورينات هي أكثر الصادات تواتراً في الاستعمال في الوقاية الجراحية بسبب فعاليتها ضد المكورات إيجابية الغرام والعصيات سلبية الغرام التي من المحتمل أن تكون العوامل المسببة.

17. عانى المريض من تفاعل تحسس من النمط I الكلاسيكي (مباشر) بتوسط IgE، الذي غالباً ما يشمل الشاق، شرى، ووذمة وعائية. الأدوية المضادة للجراثيم. خاصة السلفاميدات والبيتالاكتام يمكن أن تسبب النوع I من التفاعلات. إن درجة التحسس المتصالب ما بين البنسلينات والسيفالوسبورينات من المحتمل أن يكون <10٪. إن الاختبار الجلدي للدواء المحدد قد يظهر الحساسية للدواء ولكن غالباً ما يعطي نتائج كاذبة.

18. الايبي نفرين وايزوبرتونول (عن طريق آلية cAMP). والتيوفيلين (عن طريق cAMP أو حصر مستقبلات الأدينوزين) تثبط هذه الأدوية تحرر الوسائط من الخلايا البدينة والأسسات وتحدث توسعاً قصبياً. يحصر الـ Diphenhybramine تنافسياً تأثير الهيستامين على مستقبلات H_1. سوف تحدث تأثيرات الهيستامين تقبض قصبي وازدياد النفوذية الشعرية الدموية. يمتلك الديكساميتازون تأثيراً خلوياً متعدداً يشمل تثبيط إنتاج تكاثر مستمرة الـ IgE، يثبط وظيفة الخلايا التائية المساعدة وتأثير مضادة للالتهاب. إن غالبية تأثيرات الستروئيدات القشرية السكرية تنجم عن نقص تركيب السيتوكينات (مثل الأنترلوكينات، العامل المفعل الصحي) أو عناصر الاكتفاء الذاتي (الليكوترونيات، البروستاغلاندينات).

44 الكلورامفينكول، التتراسيكلينات، الماكروليدات، كليندامايسين ستربتوغرامينات، لاينزوليد

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آلية تأثير هذه المثبطات على تركيب البروتين الجرثومي.
- وصف الآليات المسؤولة عن المقاومة الجرثومية السريرية لهذه الأدوية.
- تدوين الاستعمالات السريرية الرئيسة لهذه الأدوية.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية لهذه العوامل حيث تكون ملاءمة للاستعمال السريري.
- تدوين التأثيرات السمية لهذه الأدوية.

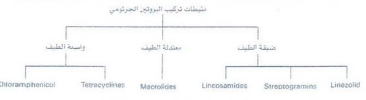
الأهداف

إن الأدوية المضادة للجراثيم التي يراجعها هذا الفصل (الشكل 44-1) تثبط بشكل اصطفائي تركيب البروتين الجرثومي. إن آلية تركيب البروتين في المتعضيات الدقيقة ليست مطابقة لتلك التي في خلايا الثدييات. يمتلك الجرثوم ريبوزمات 70S بينما خلايا الثدييات تمتلك ريبوزمات 80S. تتواجد الاختلافات بما تحت الوحدات الريبوزمية وفي التركيب الكيميائي وفي الوظائف النوعية المركبة للحموض والبروتينات. تشكل مثل هذه الاختلافات الأساس في السمية الاصطفائية لهذه الأدوية ضد المتعضيات الدقيقة دون تأثيرات رئيسة على تركيب البروتين في الخلايا الثديية.

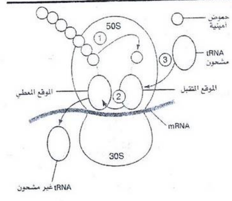
لقد كان الكلورامفينكول والتتراسيكلينات من المثبطات الأولى لتركيب البروتين الجرثومي التي اكتشفت. وبسبب كونها تمتلك طيف واسع ضد الجراثيم وقد كان يعتقد بأنها ذات سمية قليلة فقد أفرط في استعمالها. ولكن العديد من أنواع الجرثومية التي كانت متحسسة بنسبة عالية عليها قد أصبحت مقاومة، وتستعمل هذه الأدوية الآن لاستطبابات انتقائية. الأرثيرومايسين، صادة من الماكروليدات، يمتلك طيف تأثير ضيق ولكنه لا يزال فعال ضد العديد من العوامل المرضية الهامة. الـ Azithromyein والـ Clarithromycin من الماكروليدات نصف التركيبية مع بعض الخصائص التي تميزها عن الأرثيومايسين. تمتلك الأدوية الجديدة (مثل Streptogramins وLinezolid) فعالية ضد جراثيم نوعية من إيجابيات الغرام التي طورت مقاومة تجاه الصادات القديمة.

آلية التأثير

جميع الصادات القديمة التي تم مراجعتها في هذا الفصل هي مثبطات للجرثوم تثبط تركيب البروتين. على مستوى الريبيوزم الشكل (44-2).



الشكل 44-1: مثبطات تركيب البروتين المثبطة للنمو الجرثوم.



الشكل 44-2: خطوات تركيب البروتين ومواقع تأثير (1) الكلورامفينكول، (2) الماكروليدات وكليندامايسين و (3) تتراسكلينات. مركب mRNA الريبوزمي 70S يظهر بما تحت الوحدة 50S و30S. والببتيديل الناقل tRNA في موقعه المعطي لسلسلة النمو الببتدية إلى الأمينو أسيل - tRNA في الموقع المتقبل في هذا التفاعل يتحفز بالببدترانسفيراز. يطلق tRAN ببتيده ويحرره من الموقع ليعطي طريق جديد من تبادل المواقع لببتيديل tRNA جديد التشكل. الموقع المتقبل يصبح خالياً ومستعداً لأن يشغل الـ tRNA الثاني المشحون.

الكليندامايسين تكون قريبة من بعضها على ما تحت الوحدة الريبوزمية 50S. يثبط الكلورامفينكول بشكل غير مباشر الـ Transpeptidation (المحفز بالـ الببتيديل ترانسفيراز) من خلال حصره جزيئة الأمينو أسيل الموجودة في الجزيئة المشحونة من tRAN من الارتباط بالموقع المتقبل على مركب ريبوزوم - mRNA. لذلك لا يستطيع الببتيد في الموقع المعطي أن ينتقل إلى حمضة الأميني المستقبل. الماكروليدات والكليندامايسين تحصر تبادل المواقع على الببتيديل t RNA من الموقع المتقبل إلى الموقع المعطي. لا يستطيع t RNA المشحون التالي أن يدخل تحت المتقبل. لذلك فالحمض الأميني التالي لا يمكن أن يضاف إلى السلسة الببتيد التي في طور التشكل. تحصر الماكروليدات أيضاً التشكل البدئي للمركب. ترتبط التتراسيكلينات إلى ما تحت الوحدة الريبوزمية 30S على المواقع فتحصر ارتباط الحمض الأميني المشحون لـ t RNA مع موقع المتقبل في المركب الريبوزمي - mRNA.

الـ Streptogramins هي من الصادات المبيدة للجرثوم لغالبية المتعضيات المتحسسة عليها. ترتبط بما تحت الوحدة الريبوزمية 50S، فتضيق مخرج القناة الريبوزمية التي من خلال تدفع عديدات البتيد المتشكلة نحو الخارج. بالإضافة لأن فعالية t RNA Synthetase تكون مثبطة، مما يؤدي إلى تناقص t RNA الحر في الخلية. الـ Linezolid هو مثبط لنمو الجراثيم بشكل رئيسي. يرتبط بموقع وحيد على ما تحت الوحدة 50S، مثبطاً بذلك بشكلاً بدئياً تشكل المركب الثلاثي "tRNA- ribasome-mRNA"

يمكن شرح الاصطفائية السمية لمثبطات تركيب البروتين هذه من خلال الاختلافات في الموقع الهدف. لا يرتبط الكلورامفينكول مع 80S الريبوزمي لـ RNA خلايا الثدييات، على رغم ذلك فإنه يثبط وظائف ريبوزومات *الميتوكوندريا*، الحاوية على 70S ريبوزمي لا RNA. تتراسيكلينات تمتلك تأثيراً قليلاً على تركيب بروتين الثدييات لأن آلية اللفظ الخلوي الفعالة تمنع تراكمها داخل الخلوي.

الكلورامفينكول

A. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** يمتلك الكلورامفينكول بنية بسيطة ومميزة ولم يكشف فعاليات مضادة للجراثيم أخرى في هذه المجموعة الكيميائية. وهو فعال عن طريق الفم وبالإضافة للحقن الخلالي ويتوزع في كل الأنسجة، يعبر بثبات المشيمة والحاجز الدموي الدماغي. يخضع الدواء للدورة المعوية . الكبدية، وجزء قليل من الجرعة المعطاة تطرح دون تبدل في البول. يتعطل معظم الدواء بأنزيم غليكورونيل ترانسسفيراز الكبدي.

B. **الفعالية المضادة للجراثيم:** يمتلك الكلورامفينكول طيف تأثير واسع ضد الجراثيم وهو مثبط لنمو الجرثوم. بعض الجراثيم مثل *المستدمية النزلية، والنيسريات السحائية* والجراثيم العصوية تتحسس بشدة عليه. وقد يكون الكلورامفينكول قاتل لهذه المتعضيات. وهو غير فعال ضد الكلاميديا .تحدث المقاومة تجاه الكلورامفينكول، بتوسط البلاسميد، من خلال تشكل أستيل انسفيراز تعطل الدواء.

C. **الاستعمالات السريرية:** بسبب سمية الكلورامفينكول، فإن يمتلك استعمالات سريرية قليلة جداً. يعتبر دواء احتياطي في الأخماج الشديدة الناجمة عن السالمونيلات وفي معالجة المكورات الرئوية والتهاب السحايا بالمكورات السحائية لدى المرضى المتحسسين على البيتالاكتام. بعض *سلالات المستدمية النزلية* تكون مقاومة على

الكلورامفينكول، ويفضل عادة استخدام الـ Ceftriaxone أو أحد أفراد الجيل الثالث من السيفالوسبورينات. يستعمل الكلورامفينكول أحياناً في أمراض الركتيسيات والأخماج الناجمة عن اللا هوائيات مثل *العصوانيات الهشة*. يستعمل هذا الدواء بشكل شائع على شكل صاد حيوي موضعي.

D. **السمية:**

1. **اضطرابات هضمية:** قد تسبب تخريش مباشر وخمج إضافي خاصة داء المبيضات.
2. **نقي العظام:** يؤدي تثبيط نضج الكرية الحمراء إلى نقص الكريات الحمراء في الدوران وهو تأثير معتمد على الجرعة وعكوس.
3. **فقر دم لا مصنع:** هو تأثير غير مرغوب نادر الحدوث ذو علاقة بالاستعداد الذاتي (تقريباً حالة واحدة من بين 25.000-40.000 مريض معالج). وهو تأثير عكوس عادة وقد يكون مميت.
4. **متلازمة الطفل الرمادي:** تحدث هذه المتلازمة عند الرضع وتتميز بالازرقاق وهبط قلبي وعائي. الولدان وخاصة الخدج يكون لديهم عوز أنزيم غليلورونيل إنسفيراز الكبدي المسؤول عن إطراح الكلورامفينكول. لذلك فهم شديدوا الحساسية لجرعات هذا الدواء التي تكون محتملة عند الرضع الأكبر سناً.
5. **التداخلات الدوائية:** يثبط الكلورامفينكول استقلاب العديد من الأدوية بما فيها الفينيتوئين والكومارينات والتولبوتاميد.

التتراسكلينات

A. **التصنيف:** الأدوية في هذه المجموعة ذات بنية متشابهة وتمتلك طيف واسع من الفعالية المضادة للجراثيم، وهناك فقط اختلافات قليلة في فعاليتها ضد متعضيات خاصة.

B. **الحرائك الفارماكولوجية:** الامتصاص متغاير بعد إعطاءها عن طريق الفم، خاصة للأدوية القديمة وقد تضعف بمشاركتها مع الطعام والشوارد الإيجابية عديدة التكافؤ (كالسيوم، حديد، ألمنيوم). التتراسيكلينات تتوزع بشكل كبير في النسج وتعبر الحاجز المشيمي. تخضع جميع التتراسكلينات للدورة المعوية الكبدية. Doxycycline يطرح بشكل رئيس في البراز، الأدوية الأخرى تطرح بشكل رئيسي في البول. إن النصف العمري الحيوي للدوكسي سكلين والمونوسيكلين أطول من باقي أنواع التتراسيكلينات.

C. **الفعالية المضادة للجراثيم:** هي من الصادات واسعة الطيف لها فعالية ضد الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، ركتيسيات، الكلاميديا والمتفطرات، وبعض الأوالي. يتراكم التتراسكلين في المتعضيات المتحسسة عليه داخل خلاياها عن طريق جمل نقل تعتمد على الطاقة موجودة في أغشيتها الخلوية.

إن المقاومة بتوسط البلاسميد ضد التتراسكلينات واسعة الانتشار. تظهر المتعضيات المقاومة للتتراسكلينات نقص تراكم الدواء داخل الخلية. تشمل آليات المقاومة نقص فعالية الجمل اللاقطة وتطوير آليات (مضخات الدفع للخارج) اللفظ الفعال للتتراسكلينات. البلاسميدات التي تحتوي على المورثات مسؤولة عن إنتاج مضخات اللفظ تجاه التتراسيكلينات وتشمل عموماً مورثات مقاومة تجاه العديد من الصادات.

D. **الاستعمالات السريرية:**

1. **الاستعمالات الرئيسية:** تعتبر التتراسكلينات من أدوية الخيار الأولي في معالجة الأخماج الناجمة عن *ذات الرئة بالمفطورات* (عند البالغين)، الكلاميديا، الركتيسيات والضمات.
2. **الاستعمالات الثانوية:** التتراسكلينات علاج بديل في الإفرنجي. وتستعمل أيضاً في معالجة الأخماج التنفسية الناجم عن المتعضيات المتحسسة عليها، وللوقاية ضد أخماج التهاب القصبات المزمن، في معالجة داء البريميات الدقيقة، وفي معالجة العد.
3. **استعمالات انتقائية:** تستعمل التتراسكلينات النوعية في معالجة القرحات الهضمية الناجمة عن *الملويات البوابية "HP"* (تتراسيكلين). في داء لايم (دوكسي سيكلين) وفي حالة حملة المكورات السحائية (مينوسيكلين). يستعمل الدوكسي سيكلين أيضاً في الوقاية من الملاريا وفي معالجة الأميبيا (فصل 53). الديمكلوسيكلين Democlocycline يثبط تأثير الهرمون المضاد للإدرار ويستعمل في معالجة المرضى المصابين بالأورام المفرزة لـ ADH. الفصل (15).

E. **السمية:**

1. **اضطرابات هضمية:** تتراوح الاضطرابات الهضمية ما بين الخفيفة من غثيان وإسهال إلى شديدة التهاب كولون مهدد للحياة. اضطرابات في في الفلورا الطبيعية تؤدي إلى داء المبيضات (الفم والمهبل) وبشكل

نادر حدوث أخماج جرثومية إضافية *بالعنقوديات المذهبة أو المطثيات الصعبة*.

2. **البنية العظمية والأسنان:** قد يؤدي تعرض الجنين للتراسكلينات إلى سوء تصنع ميناء الأسنان واضطرابات في نمو العظام. على الرغم من أنه مضاد استطباب عند الحامل، فهناك بعض الحالات تكون فيها التتراسكلينات ذات فائدة تفوق مخاطرها. قد يسبب معالجة الأطفال اليافعين سوء تصنع الميناء وتشوه في التاج عند بزوغ الأسنان الدائمة.
3. **سمية كبدية:** إن الجرعات العالية من التتراسيكلينات خاصة عند المريضات الحوامل أو لدى المرضى الذين لديهم مرض كبدي سابق قد تحدث ضعف بالوظيفة الكبدية وتؤدي إلى تنخر كبدي.
4. **سمية كلوية:** شكل واحد من الاحمضاض الأنبوبي يدعى متلازمة فانكوني ينجم عن استعمال التتراسكلينات المنتهية الفعالية. بالرغم من أنها سامة للكلية بشكل غير مباشر فإنها ربما تفاقم مرض كلوي سابق.
5. **الحساسية للضياء:** قد تسبب التتراسيكلينات وخاصة الـ demeclocycline فرط حساسية الجلد تجاه الأشعة فوق البنفسجية (UV).
6. **سمية دهليزية:** لقد بينت التقارير حدوث دوار ودوخة عكوستان معتمدتان على الجرعة باستعمال الدوكسي سيكلين والمينوسيكلين.

Macrolides

A. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** الصادات من الماكروليدات (**Azithromycin, erythromycin** و**clarithromycin**) هي ذات حلقة لاكتونية كبيرة في بنيتها ملتصقة مع السكاراز. هذه الأدوية ذات جاهزية حيوية فموية جيدة، ولكن امتصاص الأزيتروميسين يتأخر ويقل بالطعام. تتوزع الماكروليدات في غالبية أنسجة الجسم، ولكن الأزيتروميسين (عن طريق الإطراح الصفراوي) والكلاريثرومايسين (عن طريق الاستقلاب الكبدي والإطراح البولي للدواء دون تبدل) هو نوعاً ما سريع (نصف العمر 2-5 ساعات). يطرح الأزيتروميسين ببطء (نصف عمره 2-4 يوم) بشكل رئيسي عن طريق البول بدون تبدل.

B. **الفعالية المضادة للجراثيم:** يمتلك الأرتيروميسين فعالية ضد العديد أنواع الكامبيلوباكتر، كلاميديا، ميكوبلاسما، الليوميبلا، المكورات إيجابية الغرام وبعض المتعضيات سلبية الغرام. إن طيف فعالية الأزثيروميسين والكلاريترومیسن متشابه لكنهما ذو فعالية أكبر ضد الكلاميد، *المتفطرات الطيرية، والتوكسوبلاسموز*.

تشمل مقاومة المتعضيات إيجابية الغرام تجاه الماكروليدات إنتاج الميتلاز الذي يضيف مجموعة مثيل إلى موقع ارتباط الريبيوزوم. إن مقاومة الجراثيم المعوية (انتروباكتر) تنجم من تشكل استراز تستقلب الدواء. توجد مقاومة متصالبة تامة بين أفراد مجموعة الماكروليدات.

C. **الاستعمالات السريرية:** الاريثروميسين علاج فعال في الأخماج الناجمة عن المتفطرات الرئوية، الوتديات، *الكلاميد التراخومية، اللوجنيلا المحبة الرئوية*، الـ *Ureaplasma urealyticum*. *والبوردتيلا الشاهوقية*. والدواء أيضاً فعالاً ضد المكورات إيجابية الغرام بما فيها المكورات الرئوية والمكورات العنقودية المنتجة للبيتالاكتاماز (لكن ليس سلالات MRSA).

يمتلك الأزثيروميسين طيف تأثير مشابه ولكنه أكثر فعالية *ضد المستدمية النزلية، المتفطرات النزلية* والنسيريات. بسبب نصف عمرها الطويل فإن جرعة وحيدة منها تكون فعالة في معالجة الأخماج البولية التناسلية الناجمة *الكلاميديا التراخوقية*، وكورس علاجي لمدة أربع أيام قد أدى إلى فعالية مجدية في ذات الرئة المكتسب بالتجمعات.

لقد أثبت أن الكلارتيروميسين له دور وقائي وعلاجي في *المتفطرات الطيرية* وهو جزء من النظام العلاجي المستخدم للقضاء على *الملوثيات البوابية (HP)* عند مرضى القرحة الهضمية.

D. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث تخريش هضمي (شائع)، اندفاعات جلدية، وازدياد الحمضات قد يحدث erythromycin estolate التهاب كبدي ركودي صفراوي حاد ناجم عن فرط الحساسية. التهاب الكبد نادر الحدوث عند الأطفال. ولكن يزداد عند المريضة الحامل. يثبط الأرثيروميسين العديد من السيتوكرومات P450 ويمكن بالتالي أن يزيد المستويات البلاسمية لمضادات التخثر، كاربامازبين ,digoxin والتيوفيلين. يحدث اضطراب النظم القلبي لدى مريض يتناول الأرثيروميسين ووضع له الـ cisapride أو terfenadine أو astemizole. (الدوائين من مضادات الهيستامين أوقف استعمالهما في الـ USA). تداخلات دوائية مشابهة قد حدثت أيضاً باستعمال الكلاريثروميسين. إن بنية حلقة اللاكتون الموجودة في الأزثيروميسين

تختلف قليلاً عن تلك الموجودة في باقي الماكروليدات، والتداخلات الدوائية غير شائعة حيث أن الأزثيروميسين لا يثبط الأنزيمات السيتوكروم P450 الكبدي.

Clindamycin

A . **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** تثبط اللنكوزامينات من **lincomycin** و**clmdamycin** تركيب البروتين الجرثومي عن طريق آلية مشابهة للماكروليدات، على الرغم من عدم التشابه الكيميائية بينهما. تشمل آليات المقاومة أمثلة موقع الارتباط على ما تحت الوحدة 50S الريبوزومي وعدم التفعيل الأنزيمي. المقاومة المتصالبة ما بين اللينكوزامينات والماكروليدات شائعة. إن إعطاءها الفموي يحقق اختراق نسيجي جيد. تطرح اللنكوزامينات جزئياً عن طريق الاستقلاب وجزء منها عن طريق الصفراء والبول.

B . **الاستعمال السريري والسمية:** إن الاستعمال السريري الرئيس لـ Clindamycin هو معالجة الأخماج الشديدة الناجمة عن بعض اللا هوائيات مثل النظائر الجرثومية وقد استعمل الكليندامايسين كدواء بديل ضد المكورات إيجابية الغرام ويوصى به حالياً في الوقاية من التهاب الشغاف عند مرضى الصمامات القلبية الذين لديهم تحسس من البنسلين. والدواء أيضاً ذو فعالية ضد المتكيس الرئوي الكاريني والتوكسوبلاكوز. تشمل سمية الكليندامايسن حدوث تخريش هضمي اندفاعات جلدية، ندرة العدلات، سوء الوظيفة الكبدية وأحياناً خمج إضافي مثل التهاب الكولون الغشائي الكاذب بالمطثيات الصعبة.

Streptogramins

Quinupristin-dalfopristin عبارة عن مشاركة اثنان من الستربتوغرامين، قاتل مبيد للجرثومي (انظر الآلية أعلاه) ومدة تأثيره كمضاد جرثومي أطول من أنصاف أعمار كلا من المركبين (تأثيرات مضادة للجراثيم متأخرة). تشمل فعاليتها المضادة للجراثيم المكورات الرئوية المقاومة على البنسلين، المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين (MRSA) والمقاومة الفانكوميسين (VRSA). والمكورات المعوية البرازية. الإعطاء الوريدي، لهذا المركب المشترك قد يسبب ألم ومتلازمة الألم المفصلي . العضلي. الـ Streptogramms من المثبطات القوية للـ CYP3 A4 وتزيد التركيز البلاسمي للعديد من الأدوية بما فيها diazepam, cyclosponic, cisapride. مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس غير النيكلوزيدي (NNRTIs) والـ warfarin.

Linezolid

هو الدواء الأول من المجموعة الجديدة المضادة للجراثيم (Oxazolidinones)، Linezolid دواء فعال ضد العديد من المكورات إيجابية الغرام المقاومة على العديد من الأدوية والتي تشمل سلالات مقاومة للبيتالاكتام والفانكوميسين (مثل المكورات المعوية البرازية المقاومة على الفانكوميسين). يرتبط الـ Linezolid على موقع وحيد مميز على ما تحت الوحدة 50S البرميبزومي، ولا يوجد حالياً مقاومة متصالبة مع مثبطات البروتين الأخرى. تتوفر بشكلان فموياً وحقناً خلالياً.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعات التي تم مناقشتها في هذا الفصل يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل. ويجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسة بشكل جيد وتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. يجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	متغايرات رئيسية	عوامل أخرى هامة
Chloram pheuical	Chloramphenicol		
Tetracyclines	Tetracycline	Demeclocycline	Doxycycline, minocycline
Macrolides	Erythromycin	Azithromycin	Clarithromycin
Lincosamides	Lincomycin	Clindamycin	
Strepto gramiss	Quinupristin-dulfopristin		
Oxazoladinones	Linezolid		

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواباً واحد فقط أو متمماً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. طفل عمره سنتين أحضر إلى المشفى بعد تناوله حبوب كان يستعملها والداه للزحار الجرثومي عندما يسافرون خارج الـ USA. كان الطفل يتقيأ لمدة 24 ساعة، وأصيب بالإسهال مع براز مخضر. ويميل الآن للنعاس ولونه رمادي. تشمل العلامات والأعراض الأخرى هبوط حرارة. هبوط ضغط وتحدد البطن. الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون قد سبب هذه المشكلة هو:
   - (A) Ampicillin
   - (B) Chloramphenicol
   - (C) Clindamycine
   - (D) Doxycycline
   - (E) Elythromycin
2. تشمل آلية تأثير التتراسيكلينات المضادة للجراثيم
   - (A) ارتباطها بمركب ما تحت الوحدة 5os الريبوزومي
   - (B) تثبيط فعالية تبادل المواقع
   - (C) حصار ارتباط الأمينو أسيل . tRNA مع الريبوزمات الجرثومية
   - (D) تثبيط اصطفائي للببتيديل ترانسفيراز الريبوزومي
   - (E) تثبيط الـ DNA المعتمدة على الـ RNA Polymerase
3. امرأة عمرها 24 عاماً لديها إفرنجي بدئي (أساسي) وقصة فرط تحسس من البنسلين، لذا سوف يستعمل التراسيكلين لمعالجة الخمج. أي من العبارات التالية حول الدواء المستهدف للمعالجة لدى هذه المريضة خاطئة؟
   - (A) يتوجب عليها تناول الدواء لمدة 15 يوماً
   - (B) يجب أن تتفادى مضادات الحموضة عندما تتناول ذلك الدواء
   - (C) قد تعاني من القمة واضطرابات هضمية
   - (D) يجب أن تأكل الكثير من اللبن لتفادي داء المبيضات المهبلي
   - (E) يجب أن تخبر طبيبها إذا ظهر لديها إسهال شديد
4. يمتلك كلاً من الكلارثيروميسين والأرثيروميسين طيف تأثير متشابه بالفعالية المضادة للجراثيم. الميزة الرئيسة للكلارثيروميسين هي أنه:
   - (A) يستأصل أخماج المفطورات بجرعة وحيدة
   - (B) فعال ضد سلالات المكورات العقدية المقاومة على الأرثيروميسين
   - (C) أكثر فعالية ضد المتفطرات الطيرية
   - (D) لا يثبط أنزيمات الاستقلاب الدوائية الكبدية
   - (E) يؤثر على المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين
5. الآلية الرئيسية المستبطنة لمقاومة المتعضيات الإيجابية الغرام تجاه الماكروليدات هي:
   - (A) أمثلة مواقع الارتباط بما تحت الوحدة 50S الريبوزومي
   - (B) تشكل أنزيمات الاستراز التي تعمل على إماهة حلقة اللاكتون
   - (C) ازدياد فعالية آليات اللفظ خارج الخلية
   - (D) تشكل أنزيمات أستيل ترانسفيراز المعطلة للدواء
   - (E) نقص نفوذية الدواء عبر الغشاء السيتوبلاسمي
6. مريضة عمرها 26 عاماً لديها تحسس من البنسلين عولجت من أجل السيلان البني بعيادة خارجية. أعطيت حقنة عضلية مفردة من السبيكيتوميسين وأعطيت وصفة تتضمن الدوكسي سيكلين لمدة سبعة أيام. عادت بعد أسبوعين إلى العيادة بالتهاب عنق رحمي مخاطي قيحي. لدى السؤال أقرت بأنها لم تتناول الدواء الموصوف لها لأنها لا تملك مالاً. فالعمل الأفضل في هذه الحالة سوف يكون
   - (A) إعطاء المريض مالاً لشراء الدواء
   - (B) إعطاؤها جرعة وحيدة من الـ Cefixime
   - (C) إعطاء وصفة أرثيروميسين فموي لمدة سبعة أيام
   - (D) إعطاءها جرعة وحيدة من الأزثيروميسين فموياً
   - (E) يؤجل معالجتها دوائياً حتى تتحدد هوية العامل الممرض
7. مريض عمره 55 عاماً لديه دسام قلبي صنعي وسوف يخضع لعمل جراحي سني يشمل تقليح وإصلاح جذور سنية. بعد عدة سنوات، حدث لدى المريض تفاعل تحسس حاد تجاه البروكائين بنسلين G- . فيما يتعلق بالوقاية ضد التهاب الشغاف الجرثومي. أي من التالي أكثر ملاءمة؟
   - (A) لا حاجة للوقاية لأن هذا المريض تصنيفياً ذو خطورة مهملة
   - (B) إعطاء 600 ملغ من الكليندامايسين فموياً قبل العمل الجراحي بساعة واحدة

(C) إعطاء 500 ملغ من الأرثيروميسين فموياً قبل ساعة من العمل الجراحي وبعده بأربع ساعات

(D) إعطاء الفانكوميسين وريدياً قبل هذا الإجراء

(E) إعطاء 2 غرام من الأموكسيسلين فموياً قبل الإجراء بساعة

العبارات (8-10): امرأة عمرها 24 عاماً أتت إلى العيادة شاكية من سعال جاف، صداع، حمى وتوعك منذ 3-4 أيام. يبدو أنها مصابة بصعوبة في التنفس وأظهر فحص الصدر عدم وجود علامات رئوية. ولكن شوهد ارتشاحات بقعية رئوية شديدة على صورة الصدر البسيط شعاعياً. لم يظهر تلوين الغرام لفحص القشع أي جراثيم ممرضة. أخبرت المريضة الطبيب المقيم بأن زوجها ليس مريضاً ولكن أحد زملاءها في العمل لديه أعراض مشابهة لتلك التي تعاني منها. ليس لدى المريضة قصة مرض خطير سابق. ليس لديها أطفال وهي تخطط للإنجاب حالما تتخرج من الجامعة. تتناول المريضة Loratadine من أجل الحساسية، وفيتامينات، وأقراص الحديد. تستهلك القهوة بشراهة والمشروبات الحاوية على الكافئين. وضع طبيبها تشخيص بدئي على انه ذات رئة مكتسب بالتجمعات.

8. فيما يتعلق بتدبير هذه المريضة، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

(A) يجب عدم إعطاء أي صاد حيوي، حيث أن المريضة مصابة بذات رئة فيروسي

(B) يستطب إعطاء جرعة مفردة من الكليندامايسين فموياً

(C) يجب إعطاء الأموكسيلين لمدة 7 أيام

(D) يجب معالجة المريضة بالأرثيروميسين لمدة 14 يوماً

(E) الاختيار الأفضل في هذه الحالة هو إعطاء كورس لمدة 7 أيام من الـ Cefaclor

9. إذا عولجت هذه المريضة بالماكروليدات، يجب عليها:

(A) إيقاف مضاد الهيستامين بشكل مؤقت للوقاية من السمية القلبية

(B) تفادي التعرض لأشعة الشمس.

(C) إيقاف استهلاك المشروبات الحاوية على الكافئين

(D) تفادي تناول أقراص الحديد

(E) مراقبة الأزوت BUN والكرياتين البلاسمي قبل البدء بالمعالجة

10. هذه المريضة ليس مرشحة بشكل مثالي للمعالجة بالتتراسيكلينات هيدروكلوريد لأنها

(A) قد تسبب لها داء المبيضات المهبلي

(B) إنتان الرئة تشبط قد يكون ناجم عن المكورات الرئوية

(C) تثبيط التتراسيكلينات السيتوكروم P450 الكبدي

(D) لا يمتلك التتراسيكلين فعالية ضد *المفطورات الرئوية*

(E) يسبب الدواء نسبة حدوث عالية من سوء الوظيفة الدهليزية

11. المظهر الفجوي الملحوظ، وجود كريات حمراء منواة في النقي، فقر دم، قلة الخلايا الشبكية هي من التأثيرات غير المرغوبة المعتمدة على الجرعة المميزة لـ:

(A) Azithromycin
(B) Chloramplenical
(C) Clindamycin
(D) Doxycycline
(E) Linezolid

12. المريض لديه زرع إيجابي للمكورات المعوية لالتهاب الشغاف القلبي وقد فشلت معالجة بالفانكوميسين نتيجة المقاومة، المعالجة التي غالباً ما تكون فعالة هي:

(A) Clarithromycin
(B) Erythromycin
(C) Linezolid
(D) Minocycline
(E) Ticarcillin

13. أي من العبارات التالية حول الـ doxycycline خاطئة؟

(A) هو مثبط لنمو الجرثوم

(B) يطرح بشكل رئيسي في البراز

(C) يمتلك نصف عمر إطراحي طويل

(D) أكثر فعالية من التتراسيكلينات ضد *الملويات البوابية*

(E) يستعمل في داء لايم

14. فيما يتعلق بالـ Streptogramins أي من العبارات التالية هي خاطئة؟

(A) فعالة ضد المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين

(B) تطرح بشكل رئيسي في البراز

(C) تحرض السيتوكروم P450 الكبدي

(D) تترافق مع تأثيرات متأخرة مضادة للجراثيم

(E) تستعمل في تدبير الخمج بالمكورات المعوية المقاوم على الفانكوميسين

15. يملك هذا المثبط لتركيب البروتين الجرثومي طيف تأثير ضيق ضد الجراثيم. واستعمل في تدبير خراج بطني ناجم عن نظيرة الجراثيم الهشة، ولكنه تسبب في حدوث التهاب كولون . مرافق للصاد الحيوي.
(A) Chloramphenicol
(B) Clarithromycin
(C) Clindamycin
(D) Minocycline
(E) Ticarcillin

توجيهات (العبارات 16-19): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة. دون باختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارنها مع تلك الموجودة في آخر قسم الإجابات.

فتاة عمرها 10 سنوات، تناولت الستريتوميسين من أجل خمج الجهاز التنفسي المديد. استمر لديها الصداع وانسداد الأنف، صورة الأشعة الوجهية تقترح التهاب جيوب فكية، التي لم تثبت ببزل. أوقف الأرتيروميسين وأعطيت الأموكسيلين (250 ملغ ثلاثة مرات باليوم) لمدة 10 أيام.

في اليوم الأخير من المعالجة بالأموكسيلين، تطور لديها حدوث إسهال مع بعض الألم البطني ولكن دون إقياء، فيما بعد أصبح البراز مخاطي مع وجود بعض الدم. بعد 11 يوماً من هذه الأعراض، أعطيت ال Lorpramide لمعالجة الأعراض وزرع البراز كان إيجابي يشير لوجود المطثيات الصعبة.

تم قبولها بالمشفى، وأظهر تنظير السين وجود التهاب كولون غشائي كاذب اثبت نسيجياً. زرع البراز كان إيجابياً لوجود المطثيات الصعبة وسلبياً تجاه السالمونيلا، الشيغلا، اليرسينا، الكامبيلوباكتر. عولجت الفتاة بالفانكوميسين فموياً 250 ملغ أربع مرات يومياً لمدة 7 أيام ثم تم تخريجها من المشفى بعد أن تم تنظير المستقيم الذي أثبت انه أصبح طبيعي وزرع البراز كان سلبياً تجاه المطثيات الصعبة.

16. ما هو سبب معالجة أخماج الطرق التنفسية العلوية بالأرثيروميسين؟
17. لماذا استعمل الأموكسيلين في التهاب الجيوب المتوقع؟
18. ما هو السبب الأكثر احتمالاً لحدوث الإسهال وفرط نمو *المطثيات الصعبة* في السبيل الهضمي؟
19. لماذا استعمل الفانكوميسين فموياً في هذه الحالة؟ وما هو الدواء البديل الذي كان يتوجب استعماله؟

الأجوبة

1. على الرغم من أن متلازمة الطفل الرمادي قد وصفت بدئياً لدى الوليد، فإن متلازمة شبيهة قد حدثت لدى استعمال جرعة مفرطة من الكلورامفينكول لدى الأطفال الأكبر سناً، خاصة هؤلاء المصابين بسوء الوظيفة الكبدية، الجواب (**B**).
2. تثبط التتراسيكلينات تركيب البروتين الجرثومي بتداخله مع ارتباط الأمينو أسيل. tRNA مع الريبوزومات الجرثومي. يتثبط الببيديل ترانسفيراز بواسطة الكلورامفينكول. الجواب (**C**).
3. إن تناول الطعام الحاوي على العديد من الشوارد الإيجابية (اللبن الحاوي على الكالسيوم والمغنزيوم) يمكن أن يتداخل مع الامتصاص الهضمي للتتراسيكلينات ويضعف فعاليتها العلاجية. الجواب (**D**).
4. يمكن أن يوصف الكلاريثروميسين بتواتر أقل من الأريثروميسين، ولكنه غير فعال في حال جرعاته الوحيدة ضد المتعضيات المتحسسة عليه. إن المتعضيات المقاومة على الأريثروميسين والتي تشمل المكورات الرئوية، المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين، هي أيضاً مقاومة لباقي الماكروليدات. يحدث التداخل الدوائي مع الكلاريثروميسين من خلال قدرته على تثبيط السيتوكروم P450. يمتلك الكلاريثروميسين فعالية مثل الأريثرومسين ضد *المتفطرات الطيرية، التوكسوبلاسموز، والملويات البوابية*. الجواب (**C**).
5. يعتبر إنتاج الميتلاز أمثلة مواقع المستقبل من أسباب مقاومة المتعضيات إيجابية الغرام تجاه الماكروليدات. قد تحرض مثل هذه الأنزيمات بالمكروليدات أو بأحد عناصرها. في الحالة الأخيرة، تحدث المقاومة المتصالبة بين الماكروليدات والكليندامسين.

تشكل الاستراز هو آلية لمقاومة الماركروليدات المشاهد في الأشكال الكرلونية (Coliforms). تحدث المقاومة تجاه التتراسيكلينات إما من خلال ازدياد فعالية آليات اللفظ لخارج الخلية أو تبدلات في نفوذية غشاء الخلية، يؤدي إلى نقص مستويات الدواء داخل الخلايا. تشمل المقاومة تجاه الكلورامفينكول تشكل يتوسطه البلاسميد لأنزيم الأستيل ترانسفيراز المعطل للدواء. الجواب (**A**).

6. إن التهاب عنق الرحم أو التهاب الإحليل الذي يظهر بعد 2-3 أسبوع من معالجة السيلان البني غالباً ما ينجم عن *الكلاميد التراخومية*. مثل هذه الأخماج قد تكتسب بنفس الوقت مع السيلان البني، ولكن تطورها بطيء بسبب طول فترة حضانة الخمج *بالكلاميديا* إن المعالجة بالـ Doxycycline لمدة7 أيام سوف تستأصل الكلاميديا وغالبية المتعضيات الشائعة المترافق مع التهاب العنق أو الإحليل بغير المكورات البنية. بوجود مطاوعة محدودة للمريض، فإن أفضل كورس علاجي سوف يكون إعطاء (في العيادة) جرعة وحيدة من الأزيثروميسين بالإضافة يجب أن تشجع المريضة شريكها أن يأتي للعيادة من أجل المعالجة. الجواب (**D**).

7. هذا المريض وصف كمريض عالي الخطورة من أجل التهاب الشغاف الجرثومي، ويجب تناوله معالجة وقائية بالصادات قبل العديد من الإجراءات السنية، التي تشمل إصلاح الجذور السنية والقلع. توصي جمعية القلب الأمريكية الآن بأن يستعمل الكليندامايسين لدى المرضى الذين لديهم تحسس للبنسلين. لا يوصى بإعطاء الأريثروميسين فموياً لأنه لم يعد فعالاً مقارنة مع الكليندامايسين، ويسبب تأثيرات غير مرغوبة هضمية أكثر. إن إعطاء الفانكوميسين مع الجنتاميسين وريداً أحياناً يوصى به للوقاية لدى المرضى ذوي الحساسية العالية تجاه البنسلين والذي يخضعون لتداخل جراحي على الجهاز البولي التناسلي أو السبيل الهضمي السفلي. يفترض وجود تصالب تحسسي تام بين أفراد البنسلينات. الجواب (**D**).

8. من الصعوبة إثبات العامل المسبب لذات الرئة. تشمل العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً ذات الرئة المكتسبة بالتجمعات وفي حالات أخرى لدى البالغين الشباب تنجم عن *المكورات العقدية الرئوية، المفطورات الرئوية، الفيروسات التنفسية والكلاميديا الرئوية*. إن المعالجة التجريبية بالصادات يبدأ بها عادة في غالبية الحالات لأن العلامات الفيزيائية وتلوين القشع بطريق غرام لا تشير غالباً إلى نوعية العامل الممرض. إن البدء التدريجي للحالة مع العديد من الأعراض خارج الرئوية قد تشير إلى ذات الرئة غير النموذجية ولكنها لا تشير إلى العامل الجرثومي. سوف يغطي الأريثروميسين كلاً من المكورات الرئوية والعوامل المرضية اللا نموذجية (غير فيروسية) ويجب أن يعطى 10-14 يوماً. إن باقي الصادات الأخرى المدونة غير فعالة ضد الكلاميديا أو المفطورات المرضية. الجواب (**D**).

9. يؤدي تثبيط السيتوكروم P450 الكبدي بالأريثروميسين إلى تداخلات دوائية خطيرة. إن تثبيط السيتوكروم CYP3A4 الأنزيمي ينجم عنه اضطراب نظم قلبي بمضادات الهيستامين غير المركنة مثل astemizale وTerfenadine ولكن ليس بالـ Loratadine. ولكن أيضاً الأريثروميسين يثبط CYP1A2 وهو شكل من أشكال السيتوكروم P450. الذي يستقلب المثيل اكزانتين. وبالتالي قد تحدث سمية قلبية وعصبية مركزية بتناول المفرط للكافئتين. بشكل غير مشابه للتتراسيكلينات، فإن الامتصاص الفموي للأريثروميسين لا يتأثر بالشوارد الإيجابية ولا يسبب الدواء حساسية للضياء. بما أن الأريثروميسين يخضع للإطراح الصفراوي فإن تقييم الوظيفة الكلوية قبل البدء بالمعالجة قليل الأهمية. الجواب (**C**).

10. تمتلك التتراسيكلينات فعالية ضد الكلاميديا والمفطورات المسؤولة عن ذات الرئة المكتسبة بالتجمعات. ولكن استعمالها الواسع الانتشار في الأخماج البسيطة أدى لظهور سلالات مقاومة من المكورات إيجابية الغرام والتي تضم *المكورات العقدية الرئوية*. وبالتالي لا يغطي التتراسيكلين بشكل متكافئ كمضاد جرثومي كما يغطي الأريثروميسين عندما يستعمل في المعالجة التجريبية لذات الرئة. التبدلات في الفلور الطبيعية الناجمة عن التتراسيكلينات قد يؤدي لداء المبيضات الفموي والمهبلي، ولكن هذا ليس السبب الرئيس لكون الأريثروميسين هو الدواء المفضل. لا تثبط التتراسكلينات الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية. ولا تسبب سوء وظيفة دهليزية. الجواب (**B**).

11. يحدث الكلورامفينكول توقف نضج نقي العظام معتمد على الجرعة عكوس. يزداد مستوى حديد المصل وتناقص مستويات الفنيل آلانين. هذه التأثيرات لا ترتبط بالتأثيرات النادرة لحدوث فقر الدم اللا مصنع. الجواب (**B**).

12. لقد تم الموافقة على استعمال Linezolid في أخماج المكورات المعوية المقاومة على الميتاسيلين. ويوجد هناك بدائل قليلة متوفرة، ولا يوجد أي من الأدوية المدونة ذو فعالية محتملة. الجواب (**C**).

13. العبارة الخاطئة حول الدوكسي سيكلين فيما يتعلق بفعالية ضد *الملويات البوابية*. إن الدوكسي سيكلين ليس أكثر فعالية من التتراسيكلين ضد هذه المتعضيات ولم يستعمل في أي من الأنظمة العلاجية كمضاد للجراثيم في تدبير القرحات الهضمية المتوقع ترافقها مع *الملويات البوابية*. يمتلك الدوكسي سيكلين جاهزية حيوية جيدة. اختراق نسيجي فعال، ونصف عمر حيوي طويل. والدوكسي سيكلين أيضاً أكثر فعالية ضد العوامل الممرضة المترافقة مع التفاقم الحاد لالتهاب القصبات المزمن (*المكورات الرئوية، المستدمية النزلية، المفطورات*) ويمتلك فعالية أفضل في داء لايم أكثر من التتراسيكلين. الجواب (**D**).

14. إن مشاركة الـ quinupristin-dulfopristin هو مبيد للجرثوم ضد العديد من المكورات إيجابية الغرام المقاومة على الدواء والتي تشمل MRSA وVRE (مكورات رؤية مقاومة على الفانكوميسين). الدواء هو مثبط فعال لـ CYP3A4 ويتداخل باستقلاب العديد من الأدوية الأخرى. الجواب (C).

15. من الأدوية المعروفة، فقط الكلورامفينكول، وتيكارسيلين (مع الـ حمض Clavulanic) فعالة ضد *نظيرة الجراثيم الهشة*. الكلورامفينكول هو صاد حيوي واسع الطيف والتيكارسيلين يثبط تركيب جدار الخلية الجرثومي. الجواب (C).

16. لا يوجد هناك معلومات في تاريخ الخمج التنفسي العلوي حول إمكانية احتمال أو إثبات وجود عوامل ممرضة أو تحسسها تجاه الأدوية المضادة للجراثيم. يمتلك الأريثروميسين فعالية ضد المكورات العقدية، المكورات العنقودية (بما فيها السلالات المنتجة للبنسليناز) *والفطورات الرئوية*، لذلك يعتمد على هذا الدواء في هذه الحالة. يسبب الأريثروميسين تخريش هضمي، وأحياناً ركودة صفراوية (نادر عند الأطفال) وتداخلاته الدوائية تنجم من تثبيطه للسيتوكروم P450 الكبدي. لا يوجد تحسس متصالب مع مجموعة البنسلين.

17. إن التهاب الجيوب المتوقع لا يستجيب على الأريثرميسين. بما أن المحاولات فشلت في إثبات وجود خمج جرثومي، فقد بدأ باستعمال الأموكسيلين بشكل تجريبي. يمتلك الأموكسيلين فعالية ضد العديد من المكورات العقدية *والمستدميات النزلية* بالإضافة لبعض العصيات سلبية الغرام المختارة. والدواء ليس فعالاً ضد المتعضيات المنتجة للبنسليناز أو *الفطورات الرئوية*. ولكن هذه المتعضيات يجب استئصالها بالمعالجة المسبقة البدئية بالأريثروميسين.

18. الأمبيسلين أكثر احتمالاً أن يسبب الإسهال من باقي البنسلينات من خلال تأثيره الجزئي المزمن في السبيل الهضمي ومن خلال الخلل الحادث في الفلورا الهضمية الطبيعية. في هذه الحالة، فإن الأموكسيلين سبب إسهالاً استمر أكثر من أسبوع بعد إيقاف تناول الدواء، مما يتوقع حدوث خمج إضافي. وقد أثبت ذلك بزرع البراز ووجود *المطثيات الصعبة*. هذه المتعضية تسبب التهاب كولون تالي للمعالجة بالعديد من الصادات بما فيها الكليندامسين، تتراسيكلينات وأدوية البيتالاكتام.

19. عندما يعطى الفانكوميسين فموياً، فهو فعالاً في معالجة التهاب الكولون الناجم عن الذيفان المنتج من الجراثيم مثل *المطثيات الصعبة*. ولكن غالبية اختصاصين الأمراض الإنتانية يرشحون المعالجة بالميترونيدازول في حال التهاب الكولون الغشائي الكاذب. إن إعطاء الميترونيدازول فموياً يعتبر ذو فعالية متساوية مع الفانكوميسين وتكلفته العلاجية تعادل ثلث تكلفة الفانكوميسين. والأكثر أهمية من ذلك وبسبب ازدياد حدوث مقاومة المكورات المعوية والمكورات العنقودية ضد الفانكوميسين، يجب عدم استعمال هذا الدواء إذا كان هناك دواء بديل متوفر بشكل ثابت.

Aminoglycosides 45

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آليات تأثير الأمينوغليكوزيدات والآليات التي تقاوم فيها الجراثيم هذه المجموعة من الأدوية.
- تدوين الاستعمالات الرئيسية للأمينوغليكوزيدات ووصف التأثيرات السمية الرئيسية.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية لهذه الأدوية، مع الإشارة إلى أهمية التصفية الكلوية وعلاقتها مع السمية.

- استيعاب مفاهيم التأثيرات المبيدة (القاتلة) المعتمدة على الزمن والمعتمدة على التركيز للصادات ومعرفة ماذا يعني التأثير المتأخر للصاد الحيوي.
- وصف التأثيرات غير المرغوبة للأمينوغليكوزيدات.

المفاهيم

A. **آليات التأثير المضادة للجراثيم:** في معالجة الأخماج الجرثومية بالصادات. فإن الأنظمة العلاجية المتعددة اليومية قد صممت للمحافظة على تراكيز مصلية أعلى من التركيز المثبط الأدنى (MIC) لأطول مدة ممكنة. إن الفعالية في الحياة (In vivo) لبعض الصادات بما فيها الأمينوغليكوزيدات تنجم عن تأثيرها المبيد **المعتمد على التركيز**. فعندما يزداد التركيز البلاسمي أعلى من MIC فإن الأمينوغليكوزيدات تقتل نسب متزايدة من الجراثيم. الصادات الأخرى بما فيها البنسلينات والسيفالوسبورينات تعمل على قتل المتعضيات الدقيقة **معتمدة على الزمن، بينما تكون فعاليتها في الحياة** مرتبطة مباشرة بالزمن عندما تصل لأعلى من MIC ، وتصبح مستقلة عن التركيز حالما تصل إلى التركيز المثبط الأدنى.

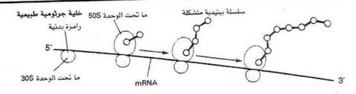
تمتلك الأمينوغليكوزيدات أيضاً **تأثير متأخر** حيث أن تأثيرها المبيد يستمر على الرغم من هبوط تركيزها البلاسمي إلى ما دون المستويات القابلة للقياس. وبالتالي فإن الأمينوغليكوزيدات تمتلك فعالية أكبر عندما تعطى جرعة وحيدة كبيرة مما لو أعطيت جرعات صغيرة متعددة. تعتمد سمية الأمينوغليكوزيدات (بشكل معاكس لفعاليتها المضادة للجراثيم) بشكل حاسم على كلاً من التركيز البلاسمي وعلى الزمن اللازم لهذا التركيز حتى يزداد. إن الزمن اللازم للوصول إلى ما فوق عتبة التركيز الأدنى سوف يكون أقصر عندما يعطى جرعة واحدة كبيرة من الأمينوغليكوزيدات مما هو عليه عندما تعطى جرعات متعددة صغيرة. هذه المفاهيم بلّورت القاعدة في بروتوكول إعطاء الأمينوغليكوزيدات جرعة واحدة يومياً، حيث تكون أكثر فعالية وأقل سمية من الأنظمة العلاجية التقليدية.

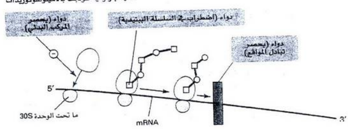
B. **التصنيف:** الأدوية في هذه المجموعة ترتبط بنيوياً مع السكاكر الأمينية الملتصقة بسلاسل غليكوزيدية. الاختلافات الرئيسية بين أفراد هذه الأدوية تكمن في فعاليتها المضادة للمتعضيات النوعية خاصة العصيات سلبية الغرام.

C. **الحرائك الفارماكولوجية:** الأمينوغليكوزيدات هي مركبات قطبية، ولا تمتص عند إعطاءها من طريق الفم. ويجب أن تعطى حقناً خلالياً للحصول على تأثيرها الجهازي واختراقها النسيجي محدود. الرشح الكبي هو الطريق الرئيسي لإطراحها، وتتأثر التراكيز البلاسمية بشكل كبير تبدلات الوظيفة الكلوية. يرتبط إطراح الأمينوغليكوزيدات مباشرة بشكل نسبي مع تصفية الكرياتينين، ويجب ضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية لتفادي التراكم السمي. إن مراقبة التراكيز البلاسمية للأمينوغليكوزيدات قد يكون ذو قيمة من اجل الأمان والفعالية في اختيار وضبط الجرعة. في الأنظمة العلاجية التقليدية (2-3 مرات باليوم). تعاير التراكيز البلاسمية الأعظمية بعد 30-60 دقيقة من الإعطاء وتعاير التراكيز الدنيا تماماً قبل الجرعة التالية.

D. **آلية التأثير:** الأمينوغليكوزيدات هي مبيدة للجراثيم مثبطة لتركيب البروتين الجرثومي. يعتمد اختراقها لغلاف الخلية الجرثومي بشكل جزئي على النقل الفعال المعتمد على الأوكسجين، وتمتلك فعالية قليلة ضد الجراثيم اللا هوائية. يمكن أن يتعزز نقل الأمينوغليكوزيدات بمشاركتها مع مثبطات تركيب جدار الخلية، التي قد تكون الأساس في تأثيرها التساندي المضاد للجراثيم. داخل الخلية، ترتبط الأمينوغليكوزيدات على ما تحت الوحدة 30S الريبوزمي وتتدخل بتركيب البروتين بثلاثة طرق على الأقل: (1) تحصر تشكل المركب البدئي. (2) تسبب قراءة خاطئة للشيفرة على الmRNA . و (3) تثبط تبادل المواقع (الشكل 54-1). يمكن أن تحدث الأمينوغليكوزيدات اضطراب في بنية عديدات الريباز ينجم عنها تعطيل وظيفة الريبيازات الأحادية.

E. **آلية المقاومة:** تشمل الآلية الرئيسة للمقاومة تجاه الأمينوغليوزيدات تشكل أنزيمات معطلة بتوسط البلاسميد. هذه الأنزيمات هي **مجموعة الترانسفيراز** التي تحفّز على أستلة الوظائف الأمينية ونقل الفوسفور او مجموعات الأدنيليل إلى ذرات الأوكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الأمينوغليكوزيدات. تمتلك الأمينوغليكوزيدات حساسية مختلفة تجاه هذه الأنزيمات. **Netlimicin** حالياً تتحسس فقط لعدد قليل من الأنزيمات، وبالتالي فالدواء قد يكون فعالاً أكثر من باقي الأمينوغليكوزيدات ضد العديد من المتعضيات.





الشكل 45-1: الآليات المحتملة لتأثير الأمينوغليكوزيدات. يظهر الجزء الأعلى من هذا الشكل تركيب البروتين الطبيعي، على الأقل ثم وصف ثلاثة تأثيرات للأمينوغليكوزيدات، كما يظهر القسم السفلي من الشكل: حصر التشكل البدئي للمركب، ترميز خاطئ للحموض الأمينية في السلسة الببتيدية نتيجة قراءة خاطئة لا mRNA، وحصر تبادل المواقع على mRNA. قد يحصل منع حركة الريبوزوم بعد تشكل المركب البدئي المفرد، فينجم عنه سلسلة mRNA ذات سلسلة مفردة من الريبوزوم عليها تدعى أحادي الريباز (monosone).

F. الاستعمالات السريرية:

1. **الاستعمالات الرئيسة:** هناك ثلاث من الأمينوغليكوزيدات (amikacin, tobramycin, gentamycin) تعتبر من الأدوية الهامة في معالجة الأخماج الخطيرة الناجمة عن الجراثيم سلبية الغرام الهوائية والتي تضم *الاشيرشيا الكولونية* الهوائية، الأنتروباكتر، الكلبسيلا، المتقلبات، العصيات الزرق، والمنشارية (Serratia) (جدول 45-1). يعتمد اختيار الدواء على نماذج التحسس. قد يحدث التساند المضاد للجراثيم عندما تستعمل الأمينوغلوكوزيدات مشاركة مع صادات البيتالاكتام. أمثلة على ذلك: مشاركتهما في معالجة الأخماج الخطيرة بالعصيات الزرق والمكورات المعوية.
2. استطبابات أخرى:
   a. **Streptomycin:** يستعمل في معالجة السل، الطاعون والتولاريه. وبسبب خطورة السمية يجب أن لا يستعمل الستريبتوميسين عندما يمكن استعمال أدوية أخرى.
   b. **Neomycin:** نتيجة لفعالية السمية، فإن النيوميسين يستعمل فقط موضعياً أو للتأثير الموضعي في السبيل الهضمي.
   c. **Netilmicin:** يحتفظ به عادة لمعالجة الأخماج الخطيرة المتسببة عن المتعضيات المقاومة على بقية الأمينوغلوكوزيدات.

جدول 45-1: الاستعمالات السريرية للأمينوغلوكوزيدات.

اسم الدواء	الاستعمال
Gentamycin, amikacin, tobramycin, netilmicin	الأخماج الخطيرة بـالجراثيم سـلبية الغـرام الهوائيـة بمـا فيهـا الاشيرشـيا كولونيـة الأنتروباكتر، كلسيبلا، المتقلبات والعصيات الزرق، المنشارية
Streptomycin	السل، الطاعون نادراً، المالطية، التولاريمه، التهاب الشغاف الإنتاني
Neomycin, kanamycin	تطهير الأمعاء، الأخماج الجلدية
Spectinomycin	السيلان البني

d. **Spectinomycin**: هـو أمينوسـيكليتول يشبـه الأمينوغلوكوزيـدات. وهـو دواء بديـل بوصـف حقنـاً عضلياً كجرعة وحيدة في معالجة السيلان البني.

G. السمية:

1. **سمية أذنية:** قد تحدث الأذية السمعية أو الدهليزية (أو كلاهما) بأي من الأمينوغلوكوزيدات وقد تكون غير عكوسة. ضعف السمع أكثر احتمالاً باستعمال الأميكاسين، الكناميسن، سوء وظيفة الدهليز أكثر احتمالاً باستعمال الجنتاميسن والتوبراميسن. إن السمية الأذنية ذات خطورة نسبية ترتبط بالتركيز البلاسمي وبالتالي تكون السمية عالية إذا لم تعدل الجرعة بشكل ملائم عند مريض سوء الوظيفة الكلوية. قد تزداد السمية الأذنية باستعمال مدرات العروة. حيث تبين أن السمية الأذنية تحدث عند الأجنة، لذلك فإن الأمينوغلوكوزيدات مضادة للاستطباب لدى الحامل ما لم تكون فوائدها تفوق مخاطرها.
2. **سمية كلوية:** تأخذ السمية الكلوية عادة شكل تنخر أنبوبي كلوي حاد. هذا التأثير غير المرغوب والذي يكون غالباً عكوس أكثر شيوعاً لدى المسنين من المرضى، وعند الأشخاص الذي يتناولون بشكل متواقت الأمفوترسين -B، السيفالوسبورينات أو الفانكوميسين. إن الجنتاميسن والتوبراميسين أكثر سمية للكلية من باقي الأمينوغلوكوزيدات.
3. **حصار عصبي عضلي:** على الرغم من أنه نادر، قد يحدث حصار شبيه الكورار بالجرعات العالية من الأمينوغلوكوزيدات وقد ينجم عنه شلل تنفسي. وهو غالباً عكوس بإعطاء الكالسيوم والنيوستغمين، ولكن قد يحتاج إلى التهوية.
4. **تفاعلات جلدية:** قد تحدث تفاعلات جلدية تحسسية عند المرضى، وأكزيما تماس قد تحدث عند الأفراد الذين يتعاملون مع الدواء، حيث أن النيوميسين هو العامل الأكثر احتمالاً أن يسبب هذا التأثير.

مهارة حفظية: السمية الكلوية

من أحد خصائص الأمينوغلوكوزيدات هي سميتها الكلوية. ما هي الأدوية الأخرى تستطيع أن تحددها والمعروفة بأنها تمتلك تأثيرات غير مرغوبة على الوظيفة الكلوية؟ *جواب المهارة الحفظية يبدو في آخر هذا الفصل.*

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، يجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسة بشكل كاف لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أية مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	متغايرات رئيسية	عومل أخرى هامة
Aminoglycosides جهازية	Gentamycin	Tobramycin	Amikacin, netilmicin, streptomycin
موضعية	Neomycin		Gentamycin, kanamycin
Aminocyclitols	Spectinomycin		

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول آلية تأثير الأمينوغلوكوزيدات خاطئة؟
   (A) تحرض على قراءة خاطئة في الشيفرة على mRNA template
   (B) تعزز عدم استقرار عديدات الريباز

(C) تثبيط الببتيديل ترانسفيراز
(D) تحصر تشكل المركب البدئي
(E) هي مثبطة لتركيب البروتين مبيدة للجراثيم

2. مريض عمره 70 عاماً، تصفية الكرياتينين لديه أكثر من 90 مل/دقيقة، لديه خمج بسلبيات الغرام. وصف له الأميكاسين حقناً عضلياً بجرعة 5 ملغ/كغ كل 8 ساعات، وبدء المريض بالاستجابة. بعد يومين، تناقصت قيم الكرياتين إلى 30 مل/د. بافتراض بأنه لا يوجد معلومات متوفرة حول المستويات البلاسمية للأميكاسين، ما هو التدبير الأكثر ملاءمة للمريض في هذه المرحلة؟
(A) إنقاص الجرعة اليومية الكلية إلى 100 ملغ
(B) إنقاص الجرعة إلى 20 ملغ كل 8 ساعات
(C) إبقاء المريض على الجرعة الحالية واختبار الوظيفة السمعية
(D) إعطاء 5 ملغ/كغ كل 12 ساعة
(E) إيقاف الأميكاسين وتحويله إلى الجنتاميسن

3. أي من العبارات التالية حول الاستعمال السريري للأمينوغلوكوزيدات خاطئة؟
(A) اعتماداً على طبيعتها القطبية، لا تمتص الأمينوغلوكوزيدات عند إعطاءها من طريق الفم
(B) تستعمل الأمينوغلوكوزيدات غالباً مشاركة مع السيفالوسبورينات في المعالجة التجريبية للأخماج الجرثومية المهددة للحياة
(C) الـ Netilmicin من المحتمل أن يكون أكثر فعالية من الستريوميسن في معالجة الخمج المكتسب بالمشافي *بالمتشارية الذابلة (S. marcesans)*
(D) يشمل طيف فعالية الأمينوغلوكوزيدات المضادة للجراثيم *نظيرة الجرثوم الهشة*
(E) يستعمل الجنتاميسن مع الأمبيسلن لتأثيراتهما التساندية في التهاب الشغاف بالمكورات المعوية

4. أي من العبارات التالية حول المقاومة الجرثومية ضد الأمينوغلوكوزيدات أكثر صحة؟
(A) تنجم المقاومة عن إنتاج الببتيديل ترنسفيراز
(B) المقاومة الجرثومية تجاه الأمينوغلوكوزيدات تمتاز بتبدل في سبيل تركيب حمض الفوليك
(C) إن ظهور المقاومة السريعة خلال المعالجة الدوائية شائع الحدوث
(D) تحدث المقاومة السريرية بشكل رئيسي بتشكل مجموعة الترانسفيراز الأنزيمية بتوسط البلاسميد
(E) المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين (MRSA) هي عادة حساسة على الأمينوغلوكوزيدات

5. أي من الأدوية التالية من المحتمل أن تكون أكثر فعالية في معالجة الأخماج الناجمة عن الانتروباكتر إذا استعملت مشاركة مع البنسلين -G؟
(A) Amikacin
(B) Gentamycin
(C) Netilmicin
(D) Streptomycin
(E) Toloramycin

6. فيما يتعلق بآلية تأثير الجنتاميسن المضادة للجراثيم، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟
(A) ترتبط فعاليتها بشكل نسبي بالزمن حيث يكون التركيز البلاسمي للدواء أكبر من التركيز المثبط الأدنى
(B) إن الفعالية المضادة للجراثيم للجنتاميسن لا يعتمد على التركيز
(C) يستمر الجنتاميسن بتأثيراته المضادة للجراثيم حتى بعد انخفاض تركيزه البلاسمي لمستويات لا يمكن كشفها
(D) تنقص غالباً فعاليته المضادة للجراثيم بوجود مثبط لتركيب جدار الخلية
(E) يعتمد التأثير المضاد للجراثيم للجنتاميسن على الزمن

7. مريض بالغ (وزنه 70 كغ) لديه تجرثم دموي يعتقد أنه ناجم عن عصية سلبية الغرام وصف له التوبراميسين بنظام جرعة واحدة يومياً. وجرعة تحميل يجب أن تحسب لتصل إلى ذروة التركيز البلاسمي 20 ملغ/ل. بافتراض أن هذا المريض ذو وظيفة كلوية طبيعية. وكانت الحرائك الفارماكولوجية للتوبراميسين كالآتي: Vd=20 ليتر، $t_{1/2}$ =3 ساعات، Cl=80 مل/دقيقة. ما هي جرعة التحميل التي يجب أن تعطى؟
(A) 100 مغ
(B) 200 مغ
(C) 300 ملغ
(D) 400 ملغ
(E) 800 ملغ

8. اي من الأدوية التالية اكثر احتمالاً أن تكون فعّالة ضد سلالات *المفطورات السلية* ذات المقاومة الدوائية المتعددة، والتي تشمل تلك المقاومة على الستريتوميسين؟

(A) Amikacin
(B) Clarithromycin
(C) Gentamycin
(D) Meropenem
(E) Spectinomycin

9. رجل عمره 57 عاماً شوهد بالمشفى في غرفة الإسعاف شاكياً من ألم خلف الأذن اليمنى. أظهر الفحص الفيزيائي وجود وذمة في مجرى السمع الظاهر ونتحة قيحية مع ضعف في عضلات الجانب الأيمن من الوجه. لا يوجد علامات واضحة لإنتان جهازي. أخبر المريض الطبيب بأنه مريض سكري ويتناول glipizide يومياً بدون أنسولين. وهو يتناول أيضاً بيبي اسبرين يومياً ولا يوجد أدوية أخرى غير ذلك. أظهر تلوين غرام لنتحة الأذن العديد من الكريات البيض المتعددة النوى وعصيات سلبية الغرام. أرسل عينات من النتحة إلى المخبر لإجراء الزرع والتحسس الجرثومي. وضع التشخيص البدئي على أنه التهاب أذن ظاهر. عند هذه المرحلة، أي من الآتي أكثر ملاءمة؟

(A) يجب وصف المسكنات من أجل الألم، ويحتفظ بالصادات حتى تأتي نتيجة الزرع
(B) يجب إرسال المريض للمنزل مع إعطاءه وصفة cefaclor فموياً
(C) يجب أن يقبل المريض في المشفى ويبدأ معالجته بالجنتاميسن مع التيكارسيلين
(D) يجب أن يقبل المريض في المشفى وتبدأ معالجته وريدياً بالـ Cilastatin-Imipenen
(E) يجب أن يقبل المريض في المشفى وتبدأ معالجته بالـ Spectinomycin

10. فيما يتعلق بسمية الجنتاميسن للأذن، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

(A) تنقص السمية الأذنية إذا استعملت مدرات العروة لتسهيل إطراح الجنتاميسن
(B) إن النيوميسين الجهازي عادة أكثر أماناً من الجنتاميسن
(C) الجنتاميسن أكثر احتمالاً أن يسبب تأثيرات سمية أذنية من الأذية الكلوية
(D) بالنظام العلاجي التقليدي، تكون العلامة المبكرة للسمية الكلوية تناقص تصفية الكرياتينين
(E) إن السمية الأذنية الناجمة عن الجنتاميس عادة غير عكوسة وتتظاهر على شكل سوء الوظيفة الدهليزية

11. أي من العبارات التالية حول النيوميسين صحيحة؟

(A) يستعمل إضافياً في معالجة السل
(B) العلاج المفضل في حمى الجبال البقعية الصخرية
(C) من الأمينوغليكوزيدات الأقل سمية للكلية
(D) يستقلب بالأنزيمات الكبدية
(E) يسبب سبات كبدي

12. لا يمتلك الستريبتوميسن فعالية مفيدة في معالجة؟

(A) الطاعون الدبلي
(B) المالطية
(C) داء لايم
(D) السل
(E) تولاريميا

13. يمتلك هذا الدواء طيف من الفعالية وخصائص حرائكية فارماكولوجية غالباً متطابقة مع تلك التي يمتلكها الجنتاميسن. ولكن يبدي الدواء فعالية ضئيلة بمشاركة مع البنسلين ضد المكورات المعوية.

(A) Amikacin
(B) Erythromycin
(C) Netlmicin
(D) Spetinomyen
(E) Topramycin

14. مريضة عمرها 23 عاماً حامل ومصابة بالسيلان البني. تشمل قصتها الطبية تحسس تالي للتعرض للأموكسسيلن. وقلق حول مطاوعتها، وتفضل أن تعالج هذه المريضة بجرعة وحيدة، لذلك فإنك سوف تختار:

(A) Cepixime
(B) Ceftriaxone
(C) Ciprofloxacin
(D) Spectinomycin
(E) Tetracycline

15. في المعالجة التجريبية للأخماج الجرثومية الشديدة غير المحددة العامل الممرض، هذا الدواء يستعمل غالباً مشاركة مع الأمينوغلوكوزيدات، يعطى تغطية ضد العديد من المكورات العنقودية.
(A) Amoxicillin
(B) Clavulanic acid
(C) Erythromycin
(D) Nafcillin
(E) Tetracycline

16. أي من العبارات التالية حول جرعةً يومياً واحدةً للأمينوغلوكوزيدات هي خاطئة؟
(A) معالجة ملاءمة لمريض العيادات الخارجية
(B) إن ضبط الجرعة أقل أهمية في قصور الكلية
(C) يحتاج زمناً تمريضياً أقل
(D) أقل سمية من النظام التقليدي المتعدد الجرعات
(E) إنقاص الجرعة أقل مشكلة

توجيهات (العبارات 17-20): تتبع هذه القصة التاريخية بأسئلة مناقشة. دون باختصار إجابتك (2-5 جمل) ومن ثم قارنها مع تلك المعطاة في آخر هذا القسم.

مريض ذكر عمره 28 عاماً يتعاطى الأدوية الوريدية، قدم إلى غرفة الإسعاف شاكياً من حمى قشعريرة وخفقان وقد دامت مدة 6 ساعات. وقد اعترف بأنه تناول آخر حقنة وريدياً من الهيروئين قبل 24 ساعة من مشاهدته في المشفى. أظهر الفحص الفيزيائي بانه فوضوي غير مرتب مع العديد من الوشم (tattoos) ولديه فرط حرارة وتعرق غزير. النبض 12/دقيقة. الضغط الدموي 100/50 ملغ زئبق. الرئتين والحنجرة واضحتين. اكتشف نفخة مسافة انبساطية 6/2 في الجانب الأيمن بالفحص القلبي الوعائي، أظهر فحص أظافر الأصابع وجود نزف شظي (دون حمامة. قيم مخبرية مضطربة: الكريات البيض 18000/3 ميكروليتر، كرياتينين 1.1 ملغ/دل. أرسلت عينات الدم إلى المخبر للزرع ووضع التشخيص البدئي على أنه التهاب شغاف جرثومي، ذو جانب أيمن كما هو متوقع عند لدى سيئ استعمال الدواء الوريدي. أدخل المريض إلى المشفى وعولج تجريبياً بالصادات. إن المتعضيات الأكثر احتمالاً التي تسبب الخمج هي المكورات العنقودية المذهبة، ولكن التغطية التي ينصح بها هي من أجل المكورات العقدية، المكورات المعوية وربما من أجل جراثيم سلبية الغرام مثل العصيات الزرق.

17. ما هو النظام الملاءم بالصادات المفترض لمعالجة التهاب الشغاف الجرثومي عند هذا المريض؟
18. إذا كان هذا المريض متحسس على صادات البيتالاكتام، ما هو النظام البديل الملاءم؟
19. كيف سوف تراقب المعالجة؟
20. ما هي الصادات الجديدة التي يمكن أن تكون مفيدة إذا كان هذا الإنتان ناجم عن العنقوديات المذهبة المقاومة على الصادات التقليدية؟

الأجوبة

1. الأمينوغلوكوزيدات هي مثبطات تركيب البروتين مبيدة للجراثيم ترتبط بمركبات ما تحت الوحدة 30S للريبوزم تشمل تأثيراتها حصر تشكل المركب البدئي، الترميز الخاطئ، انقطاع في عديدات الريباز. تثبيط الببتيديل ترانسفيراز بالكورامفينكول وليس بالأمينوغلوكوزيدات. الجواب (C).
2. مراقبة المستويات البلاسمية للدواء تعتبر هامة عند استعمال الأمينوغلوكوزيدات. يبدو المريض في هذه الحالة أنه يتحسن، لذلك فإن إنقاص جرعة الأميكاسين نسبة إلى تناقص تصفية الكرياتنين. حيث أن تصفية الكرياتنين تعادل فقط الثلث الأول من القيمة البدئية، لذلك يجب إنقاص الجرعة لتصبح ثلث الجرعة المعطاة في البدء. الجواب (B).
3. إن تراكم الأمينوغلوكوزيدات داخل الخلية من قبل الجرثوم يعتمد على الأوكسجين. فالجراثيم اللا هوائية مقاومة وراثياً. الجواب (D).
4. تنجم المقاومة السريرية تجاه الأمينوغلوكوزيدات عن تشكل ترانسفيراز مستقلب للدواء. ونشوء مقاومة خلال المعالجة بالدواء نادر. الأمينوغلوكوزيدات ليست فعالة ضد المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين. الجواب (D).
5. عندما يستعمل الستربتوميسن مشاركة مع البنسلين -G، يستمر الستربتوميسن مفيداً في أخماج المكورات المعوية. حوالي 15٪ من المكورات المعوية المعزولة والتي تكون مقاومة للجنتاميسن. والأمينوغلوكوزيدات الأخرى

تبقى متحسسة على الستربتوميسن. الجواب (D).

6. إن تأثير المضاد للجراثيم الأمينوغليوكوزيدات يعتمد على التركيز أكثر من اعتماده على الزمن. تستمر فعالية الدواء بالازدياد طالما أن المستوى البلاسمي أعلى من التركيز المثبط الأدنى (MIC). عندما ينقص المستوى البلاسمي للجنتاميسن أدنى من الـ MIC. يستمر الدواء بتأثيراته المضادة للجراثيم عدة ساعات مشيراً إلى التأثير المتأخر للصاد الحيوي وتمتلك مثبطات جدار الخلية الجرثومي غالباً تأثيرات تساندية مع الأمينوغلوكوزيدات من المحتمل خلال ازدياد تراكم الأمينوغلوكوزيدات داخل الخلية. الجواب (C).

7. تحسب جرعة تحميل أي دواء بضرب التركيز البلاسمي المرغوب (مغ/ليتر) بحجم التوزع (ليتر). الجواب (D).

8. إن السلالات من المفطورات السلية المقاومة للعديد من الأدوية تقاوم الستريتوميسين وعادة تكون حساسة على الأميكاسين. لاحظ أن الأدوية الأخرى المدونة (بما فيها الجنتاميسن) تمتلك فعالية مضادة للسل، يعتبر الأميكاسين والستريتوميسن أدوية بديلة وإذا استعملا فيستعملان دائماً مشاركة مع العوامل المضادة للسل الأخرى. الجواب (A).

9. إن مريض السكري المصاب بالتهاب أذن خارجية يكون ذو خطورة خاصة بسبب خطورة انتشار الانتان إلى الأذن الوسطى وأحياناً إلى السحايا، لذلك ينصح بقبوله في المشفى. بناءً على تلوين غرام، تشمل العوامل المحتملة *الاشيرشيا الكولونية، العصيات الزرق* والتغطية يجب أن تشمل مثل هذه العوامل وعصيات سلبية الغرام الأخرى. إن مشاركة الأمينوغلوكوزيدات مع البنسلينات الواسعة الطيف أكثر ملاءمة في هذه الحالة وتكون مشاركة تساندية ضد العديد من سلالات العصيات الزرق. من المحتمل استعمال Imipenem-cilasatin ولكن السلالات المقاومة من *العصيات الزرق* تظهر خلال المعالجة الدوائية. يستعمل السيفاكلور في التهاب الأذن الوسطى عند المرضى في العيادة الخارجية ولكن لا يمتلك السيفاكلور فعالية مضادة للعصيات الزرق. الجواب (C).

10. إن حدوث السمية الكلوية باستعمال الجنتاميسين هي أكثر بـ 2–3 مرات من حدوث السمية الأذنية. يكون المؤشر الأول للسمية الكلوية بازدياد المستويات الدنيا للأمنيوغليكوزيدات والتي يتبعها ازدياد كرياتينين الدم. بينما تكون السمية الأذنية عادة غير عكوسة تطال بتأثيرها الوظيفة الدهليزية وقد تحدث نقص سمع. تتعزز السمية الأذنية باستعمال مدرات العروة. الجواب (E).

11. عندما يستعمل النيوميسين حقناً خلالياً، فإنه يسبب أذية كلوية وسمية أذنية لذلك يستعمل تطبيقاً موضعياً، بما فيها تأثيره الموضعي في أخماج السبيل الهضمي، وللتعقيم قبل العمل الجراحي على الأمعاء. في السبات الكبدي، يستعمل النيوميسين (مع إنقاص الوارد من البروتين) لتثبيط الجراثيم الكولونية الشكل (coliform). منقصة بذلك من الانسمام بالأمونيا. الجواب (E).

12. الستربتوميسين هو الدواء المفضل في معالجة الطاعون والتولاريميا ويمتلك قيمة إضافية في السل، يفضل عادة الجنتاميسن (مع التتراسيكلين) في المالطية (داء البروسيلا)، ولكن الستوبتوميسين يعتبر الدوء الاحتياطي في هذه الحالة. يمتلك الأمينوغلوكوزيدات فعالية قليلة في داء لايم الذي يعالج عادة بالدوكسي سيكلين والأموكسيلين. الجواب (C).

13. التوبراميسين غالباً مطابقاً للجنتاميسين في كلاً من حرائكه وتأثيراته الفارماكولوجية. ولكنه أقل فعالية من الجنتاميسن والستربتوميسين عندما يستعمل مشاركة مع البنسلين في معالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية. الجواب (E).

14. الستربتوميسين (2 غرام حقناً عضلياً) هو الخيار الملاءم في هذه الحالة. تفادي السيفالوسبورينات لدى المرضى ذوي الحساسية الشديدة تجاه البنسلين، وتفادي الفلوركينولونات (انظر الفصل 46) عند الحامل. استعمل التراسيكلين في الماضي في معالجة السيلان البني، ولكن ليس كجرعة وحيدة، ويجب تفادي التتراسيكلين أيضاً خلال الحمل. الجواب (D).

15. في غالبية الحالات التي تتضمن استعمال الأمينوغلوكوزيدات كمعالجة تجريبية، فإن التغطية المحتملة للمكورات العنقودية يجب أن تضم استعمال nafcilin أو السيفالوسبورين (ليس مدون). الأموكسسيلين يتحسس تجاه البنسليناز المنتجة من قبل المكورات المنقودية، وعلى الرغم من أن حمض Clavulanic هو مثبط لهذه الأنزيمات فإنه لا يستعمل بشكل مستقل عن البنسلين. إن العديد من السلالات العنقودية المذهبة تقاوم التتراسيكلينات. الجواب (D).

16. الجرعة الواحدة اليومية من الأمينوغلوكوزيدات، واختيار الجرعة الملاءمة ذات عامل حاسم عند مرضى قصور الكلية. تطرح الأمينوغلوكوزيدات من الكلية نسبة إلى تصفية الكرياتين. إن معرفة درجة القصور، بناء على كرياتينين البلاسما (أو BUN) يعتبر ضرورياً لتقدير الجرعة اليومية الوحيدة من الأمينوغلوكوزيدات. الجواب (B).

17. إن المكوارت العنقودية هي السبب الأشيع لالتهاب الشغاف عند مرضى يسيؤا استعمال الدواء وريدياً. إن النظام العلاجي الثلاثي المؤلف من الأمبيسلين، النافيسلين، والجنتاميسن هو الملاءم إذا لم هناك فرط حساسية

تجاه البنسلينات. يغطي النافيسلين المكورات العنقودية (ولكن ليس سلالات MRSA). الأمبيسلين مع الجنتاميسن يتساندان ضد المكورات المعوية ومن المحتمل ضد العقديات المخضرة. يغطي الجنتاميسن الجراثيم الهوائية سلبية الغرام.

18. إن الفانكوميسين مع الجنتاميسن هو نظام بديل في حال التحسس على البنسلين، أو في حال توقع أو تحديد سلالات من MRSA.

19. سوف تشمل معالجة هذا المريض مراقبة الحمى لديه وازدياد الكريات البيض. ونتائج زرع الدم، والوظيفة الكلوية، والوظيفة السمعية والدهليزية.

20. إن الـ Quinupristin-dalfopristin والـ Linezolid هما من الأدوية الجديدة ويمتلكان فعالية ضد المكورات إيجابية الغرام المقاومة على الفانكوميسين والصادات التقليدية.

جواب المهارة الحفظية: السمية الكلوية

تضم الأدوية التي تمتلك تأثير سمي كلوي فعال: مثبطات ACE، الأستيازولاميد، الأمينوغلوكوزيدات الاسبرين، الامفوترسين B، السيكلوسبورين، أملاح الذهب، الليثيوم، الميتاسيلين، ميتوكسين فلورات، NSAIDs، بنتاميدين، سلفاميدات، تتراسيكلينات التيازيدات، والتريامترين.

46 Sulfonamides, Trimethoprim &Fluoroquinolones

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آليات التأثير المضادة للجراثيم للسلفاميدات والتري ميتوبريم على تركيب حمض الفوليك الجرثومي والآليات المسؤولة عن المقاومة تجاه الأدوية المضادة للفولات.
- تدوين الاستعمالات السريرية الرئيسة للسلفاميدات والتري ميتوبريم، مفردة ومشتركة، ووصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات السمية.
- وصف آلية تأثير الفلوروكينولونات والآليات المسؤولة عن المقاومة الجرثومية تجاه هذه العوامل.
- تدوين الاستعمالات السريرية الرئيسة للفلوروكينولونات ووصف حرائكها الفارماكولوجية وتأثيراتها السمية.

تعلم التعاريف التالية

جدول 46-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
مضاد للاستقلاب Antimetabolite	دواء ذو بنية كيميائية قادرة على التدخل مع المركبات الداخلية في الاستقلاب الخلوي. يشمل هذا المصطلح العوامل المضادة للجراثيم التى تثبط استقلاب حمض الفوليك
الحصار التسلسلي Sequential blockade	تأثير مشترك لدوائين يثبطان الخطوات المتسلسلة في طرق الاستقلاب الجرثومى

المفاهيم

السلفاميدات وتري ميتوبريم هما أمثلة من الأدوية المضادة للاستقلاب. تمتلك بنية كيميائية قريبة من تلك المواد الطبيعية الحدوث. وهي قادرة على التداخل في تركيب حمض الفوليك، الذي يعتبر ضرورياً للعديد من المتعضيات الدقيقة. السلفاميدات (التي تتشابه بنيوياً مع بارا أمينوبنزوئيك أسيد) تثبط ديهيدروبترويك أسيد سينتاز، وهو الخطوة المبكرة في تركيب حمض الفوليك. تري ميتوبريم (مشابه للديهيدروفوليك أسيد) يثبط أنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز المسؤول عن تحول ديهيدروفوليك أسيد (DHF) إلى الشكل الفعال تتراهيدروفوليك أسيد (THF). إن مشاركة السلفاميدات مع التري ميتوبريم يسبب حصار تسلسلي في تركيب حمض الفوليك، ينجم عنه تأثير تساندي ومبيد للجراثيم.

يمثل تطوير الفلوروكينولونات في منتصف 1980s تطوراً هاماً، حيث تمتلك هذه الأدوية طيفاً واسعاً فعالاً ضد الجراثيم وتشمل سلالات العديد من العوامل الممرضة الشائعة المقاومة على الصادات الأخرى. تمتلك الفلوروكينولونات جاهزية حيوية جيدة فموية وتسبب بضع تأثيرات جانبية. ساهمت هذه الخصائص في انتشار استعمالها بشكل واسع خلال العقد الماضي. ولسوء الحظ، فإن ظهور سلالات مقاومة كانت سابقة عضويات متحسسة (مثل المكورات العنقودية والمكورات العقدية) أدت إلى تناقص قيمتها السريرية بعد أن كانت في طور الاستعمال لعقد أو أكثر.

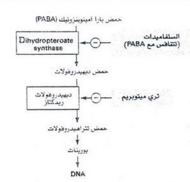
الأدوية المضادة للفولات

A. التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:

1. السلفاميدات: هي مركبات حمضية ضعيفة تمتلك نواة كيميائية تتشابه مع حمض بارا أمينوبنزوئيك (PABA). تختلف عناصر هذه المجموعة في خصائصها الحرائكية الفارماكولوجية واستعمالاتها السريرية. تشمل حرائكها الفارماكولوجية اختراقها النسيجي المعتدل، استقلابها الكبدي وإطراحها الذي يضم الدواء دون تبدل أو المستقلبات المؤستلة منه في البول. قد ينقص تحميض البول حلوليتها، مما ينتج عنه ترسب الدواء أو مستقلباته. بسبب أن هذه المركبات ذات حلولية محدودة، فقد استعملت المشاركة ما بين ثلاثة من السلفاميدات المفضلة (ثلاثي السلفا) لإنقاص احتمال ترسب أي من الأدوية فيما لو استعمل لوحده. قد تصنف السلفاميدات: قصيرة التأثير (مثل Sulfisoxazole). ومتوسطة التأثير (مثل sulfamethoxazole) وطويلة الأمد (مثل sulfadoxine). ترتبط السلفاميدات مع بروتينات البلاسما على المواقع التي يربطها البيلروبين والأدوية الأخرى.
2. تري ميتوبريم: يتشابه هذا الدواء بنيوياً مع حمض الفوليك. وهو أساس ضعيف ويلتقط في البيئة الحمضية، يصل لتراكيز عالية في مفرزات البروستات والمهبل. (الشكل 1-1). يطرح جزء كبير من التري ميتوبريم دون تبدل في البول. نصف عمر هذا الدواء يتشابه مع السلفاميتوكسازول (10-12 ساعة).

B. آليات التأثير:

1. السلفاميدات: هي من مثبطات تركيب حمض الفوليك مبيدة للجرثوم. وكمضادات لاستقلاب ال PABA، فإنها تثبط تنافسياً dihydropterate synthase (شكل 46-1). وهي تعمل أيضاً كركيزة لهذا الأنزيم مما يؤدي لتركيب أشكال غير فعالة وظيفياً من حمض الفوليك. تنجم السمية الاصطفائية للسلفاميدات من عدم قدرة خلايا الثدييات على تركيب حمض الفوليك، ويتوجب على هذه الخلايا استعمال حمض الفوليك الجاهز الوارد مع الحمية.



الشكل 46–1: التأثيرات المثبطة للسلفاميدات والتري ميثوبريم في تركيب حمض الفوليك. تثبيط مرحلتين ناجحتين من تشكل حمض الفوليك الرباعي (THF) ينجم عنها حصار تسلسلي وتأثير مبيد للجراثيم.

2. **تري ميثوبريم:** هو مثبط اصطفائي للديهيدروفولات ريدكتاز وبذلك تمنع تشكل الشكل الرباعي الفعال من حمض الفوليك (شكل 46–1). إن الديهيدروفولات ريدكتاز الجرثومي أكثر بـ 4–5 مرات حساسية للتثبيط بالتري ميثوبريم من آنزيم الثدييات.

3. **تري ميثوبريم مع السلفاميتوكسازول (TMP+SMX):** عندما يتم مشاركة الدوائين معاً، فإن الفعالية المضادة للجراثيم التآزرية تنجم عن الحصار التسلسلي لتركيب الفولات (الشكل 46–1). هذه المشاركة الدوائية تمتلك فعلاً جيداً للجراثيم المتحسسة عليها.

C. **المقاومة:** المقاومة الجرثومية تجاه السلفاميدات شائعة وقد تكون بتوسط البلاسميد. ويمكن أن تنجم من نقص تراكم الدواء داخل الخلية، ازدياد إنتاج PABA من قبل الجرثوم، أو نقص حساسية dihydropteroate synthase تجاه السلفاميدات. تنجم المقاومة السريرية تجاه التري ميثوبريم بشكل شائع من إنتاج ديهيدروفولات ريدكتاز تمتلك ألفة أقل تجاه الدواء.

D. **الاستعمال السريري:**

1. **السلفاميدات:** فعالة ضد المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام، كلاميديا، نوكارديا. عناصر معينة من السلفاميدات تستعمل بواسطة الطرق التالية للحالات المشار إليها:
   a. **الأخماج البولية البسيطة:** فموياً (مثل السلفات الثلاثية، سلفوكسازول).
   b. **اخماج الحروق:** موضعياً (مثل Silver sulfadiazine, mafenide).
   c. **التهاب الكولون القرحي، التهاب المفاصل الرثواني:** فموي (مثل Sulfasalazine).

2. **تري ميتوبريم والسلفاميتوكسازول (SMX+TMP):** لقد تم قبول هذه المشاركة الدوائية الهامة لمعالجة أخماج السبيل البولي المختلطة وأخماج الجيوب والأذن والتنفس الناجمة عن *المستدميات النزلية*، *والموركسيلات النزلية*. يستعمل TMP-SMX لدى المرضى مثبطي المناعة لمعالجة الأخماج الناجمة عن *Aeromonas hydrophila* وهي الدواء المفضل في الوقاية والعلاج من ذات الرئة بالمتكيس الكاريني. من المحتمل أن تستعمل كدواء احتياطي في الحمى التيفية سوداء الشيغلا (الزحار العصوي)، وقد استعملت في الأخماج الناجمة عن المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيللين *والليستريا وحيدة الخلايا*.

E. سمية السلفاميدات

1. **فرط الحساسية:** تفاعلات تحسسية تشمل اندفاعات جلدية وحمى تحدث بشكل شائع. يجب أن يفترض إمكانية حدوث تحسس متصالب بين أفراد السلفاميدات ذات البنية الكيميائية المتشابهة (مثل خافضات سكر الدم الفموية، التيازيدات). وقد يحدث بشكل نادر التهاب جلد توسفي، التهاب شريان عقدي متعدد، متلازمة ستيفن جونسن.

2. **هضمية:** غثيان، إقياء، وإسهال شائع الحدوث. يمكن حدوث سوء وظيفة كبدية خفيفة، ولكن حدوث التهاب كبدي غير شائع.

3. **سمية كبدية:** على الرغم من أنه تأثير نادر، يمكن أن تسبب السلفاميدات نقص المحببات، نقص صفيحات وفقر دم لا مصنع. قد يحدث انحلال دم حاد عند المرضى المصابين بعوز (G6PD).

4. **السمية الكلوية:** قد تترسب السلفاميدات في البول في وسط pH حامضي مسببة تشكل بلورات بولية وبيلة دموية.
5. **التداخلات الدوائية:** تتنافس مع ال Warfarin والميتوتركزات على الارتباط ببروتينات البلاسما وبالتالي تزيد بشكل عارض المستويات البلاسمية لهذه الأدوية. تستطيع السلفاميدات أن تزيح البيلروبين من ارتباطه ببروتينات البلاسما، مما يحمل خطورة حدوث اليرقان النووي عند الوليد إذا ستعمل في الثلث الثالث من الحمل.

F. **سمية التري ميثوبريم:** قد يسبب التري ميثوبريم التأثيرات غير المرغوبة الممكنة كدواء مضاد للفولات والتي تشمل فقر دم ضخم الأرومات، نقص الكريات البيض، ونقص المحببات. قد تنقص هذه التأثيرات عادة بإعطاء حمض الفوليك. إن مشاركة TMP مع SMX قد تسبب أي من التأثيرات غير المرغوبة التي تحدثها السلفاميدات. إن مرضى الإيدز الذي يتناولون SMX-TMP تحدث لديهم تأثيرات غير مرغوبة بنسبة عالية الحدوث، تشمل الحمى والاندفاعات وقلة الكريات البيض والإسهال.

الفلوروكينولونات

A. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** الفلوروكينولون البدئي هو **norfloxacin**، وعناصر أخرى في هذه المجموعة تشمل **Lomefoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin** و**sparfloxacin**. جميع هذه الأدوية ذات جهازية حيوية فموية جيدة (قد تتداخل مع مضادات الحموضة) وتخترق غالبية الأنسجة. ولكن لا يحقق norfloxacin مستويات بلاسمية كافية للاستعمال في غالبية الأخماج الجهازية. يتم إطراح غالبية الفلوروكينولونات من طريق الكلية بواسطة الإفراز الأنبوبي الفعال (الذي يمكن أن يحصر بالبروبنسيد). وعادة هناك حاجة لإنقاص الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة البولية. إن الـ Moxifloxacin، Sparfloxacin وspafloxacin وtrovafloxacin تطرح بشكل جزئي عن طريق الاستقلاب الكبدي والإطراح الصفراوي. أنصاف أعمار الفلوركينولونات هي عادة تتراوح ما بين 3–8 ساعات، الأدوية التي تطرح بطرق غير خطية وتمتلك أنصاف أعمار تتراوح ما بين 10–20 ساعة.

B. **آلية التأثير:** تتداخل الفلوروكينولونات مع تركيب DNA الجرثومي من خلال تثبيطها للـ (DNA gyrase) Topoisomerase II وtopoisomerase IV. فهي تحصر ارتخاء DNA Suporcoiled المحفز للـ DNA gyrase. وهي خطوة ضرورية للتناسخ والتضاعف الطبيعي. إن تثبيط topoisonerase IV بالفلوروكينولونات يتداخل مع فصل DNA الصبغي المضاعف خلال انقسام الخلية. إن الفلوروكينولونات قاتلة للجراثيم المتحسسة عليها.

C. **المقاومة:** تحدث المقاومة تجاه الفلوروكينولونات خلال المعالجة بتواتر حوالي واحد بالـ 108 من المتعضيات، خاصة في المكورات العنقودية، والعصيات الزرق والمنشارية. تشمل آليات المقاومة نقص تراكم الدواء داخل الخلية وتبدلات في حساسية الأنزيمات الهدف عن طريق طفرات في مواقع ارتباط الفلوروكينولونات. تنجم مقاومة الكولونيات من تبدلات في حساسية الـ DNA gyrase، بينما تكون مقاومة المكورات إيجابية الغرام ناجمة عن تبدلات في حساسية التوبوايزوميراز IV.

D. **الاستعمال السريري:** إن الكينولونات المفطورة (الفلوروكينولونات) فعالة في معالجة الأخماج البولية التناسلية والهضمية الناجمة عن المتعضيات سلبية الغرام التي تشمل المكورات البنية، *ايشريشيا كولونية، كلبسيلا الرئوية، الكامبيوباكتر الصائمية، الأنتروباكتر، العصيات الزرق، السالمونيلا، الشيغلا*. استعملت بشكل واسع في أخماج السبيل التنفسي، الجلد والنسج الرخوة، ولكن فعاليتها الآن متغايرة بسبب ظهور المقاومة. إن Cprofciprofloxacin وofloxacin هي أدوية بديلة عن الجيل الثالث من السيفالوسبورينات في السيلان البني، تعطي كجرعات وحيدة فموية. Ofloxacin سوف يستأصل وجود المتعضيات مثل الكلاميديا، ولكن يتطلب ذلك 7 أيام علاجية. Levofloxacin يمتلك فعالية جيدة ضد المتعضيات المترافقة بذات الرئة المكتسبة بالتجمعات بما فيها اللا نموذجية مثل المفطورات الرئوية. Sparfloxacin تمتلك فعالية متزايدة ضد المتعضيات إيجابية الغرام بما فيها المكورات الرئوية المقاومة على البنسلين Moxifloxacin وtrovafloxacin يمتلكان فعالية ذات طيف واسع حيث تشمل كلاً من المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام والجراثيم اللا هوائية. استعملت الفلوروكينولونات في حالة حملة المكورات السحائية، في معالجة السل، وفي التدبير الوقائي عند مرضى نقص العدلات.

E. **السمية:** اضطراب هضمي هو التأثير الجانبي الأكثر حدوثاً. قد تسبب الفلوروكينولونات اندفاعات جلدية، صداع، دوار، أرق، اضطراب وظيفة الكبد، انسمام ضيائي، التهاب وتري، خمع إضافي *بالمبيضات* والمكورات

العقدية. لا يوصى باستعمال الفلوروكينولونات عند الأطفال والحوامل لأنها أحدثت اضطراب في تطور الغضروف عند الحيوانات. قد تزيد الفلوروكينولونات من المستويات البلاسمية من التيوفيلين والمركبات الأخرى من الميتل اكزانتين. وبالتالي تعزز سميتها. يطيل Sparfloxacin مسافة QT، مع احتمال خطورة اضطراب نظم قلبي. ويترافق الدواء مع نسبة حدوث عالية للحساسة للضياء. Trovafloxacin تمتلك سمية كبدية فعالة.

مهارة حفظية: تطاول مسافة QT
(انظر الفصل 14)

لقد سحب الـ Crepafloxacin من استعمال السريري في الـ USA بسبب سميته القلبية الخطرة. Sparfloxacin المتوفرة حالياً، هو مضاد استطباب عند المرضى الذين يتناولون أدوية تطيل مسافة QT. ما هي الأدوية الأخرى التي يمكنك تذكرها وتمتلك هذا التأثير المميز الذي يزيد من زمن كمون العمل البطيني؟ *جواب المهارة الحفظية موجود في آخر هذا الفصل.*

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعمل الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة مميزات المتغيرات الرئيسة بشكل كافي لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، يجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	المتغايرات الرئيسية	عوامل أخرى هامة
Sulfonamides أدوية فموية	Sulfisoxazole	Triplesulfa, sulfamethoxazale	Sulfadiazine
أدوية موضعية، أدوية ذات تطبيق نوعي	Sulfacetamide, sulfasalazine, mafenide		
مشاركة	Trimethopim-sulfametho-xazole		Pyrimethamin-sulfadoxine
مثبطات الفولات ريدكتاز	Trimethoprim		Pyrimethamine
الفلوروكينولونات	Ciprofloxacin	Levofioxain,ofloxain	Moxifloxacin, sparfloxacin trovafloxacin

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو العبارات المتممة بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول السلفاميدات خاطئة؟
   (A) تثبط السلفاميدات الديهيدروفولات ريدكتاز الجرثومي
   (B) قد يحدث سوء وظيفة النوى القاعدية عند الوليد إذا أعطي السلفاميدات في المرحلة المتأخرة من الحمل.
   (C) قد يحدث التحسس المتصالب بين السلفاميدات والتيازيدات
   (D) بيلة بلورية سلفاميدية أكثر احتمالاً أن تحدث عندما يكون pH منخفض
   (E) السلفاميدات هي مضادات لاستقلاب الـ PABA
2. إن مشاركة التري ميثوبريم والسلفاميتوكسازول فعالة ضد أي من الأخماج الانتهازية التالية عند مرضى الإيدز؟
   (A) الحلأ البسيط المنتشر
   (B) التهاب السحايا بالمستخفيات
   (C) التوكسوبلاسموز
   (D) داء المبيضات الفموي

(E) السل

3. امرأة عمرها 24 عاماً عادت من رحلة خارجية وهي تعاني من إسهال المسافرين، ولم تستجيب مشكلتها للأدوية المضادة للإسهال. ويتوقع وجود عصيات سلبية الغرام. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة هذه المرضية؟
(A) Ampicillin
(B) Levofloxacin
(C) Sulfacetamide
(D) Trimethoprim
(E) Vancomycin

4. أي من العبارات التالية حول الاستعمال السريري حول السلفاميدات خاطئة؟
(A) ينقص تراكم السلفاميدات داخل الخلية في السلالات المقاومة الجرثومية
(B) تمتلك السلفاميدات فعالية ضد *الكلاميديا التراخومية* ويمكن استعمالها موضعياً لمعالجة أخماج الكلاميديا في العين
(C) السلفاميدات فعالة في حمى الجبال البقعية الصخرية عند المرضى المتحسسين على التتراسيكلينات.
(D) من غير المحتمل أن تكون السلفاميدات فعالة كعامل مضاد للجراثيم لوحدها في معالجة التهاب البروستات المزمن
(E) لقد أصبحت بعض السلالات الجرثومية مقاومة بسبب ازدياد إنتاج الـ PABA

5. رجل عمره 31 عاماً مصاب بالسيلان البني. ليس لديه تحسس دوائي، ولكنه يذكر منذ بضع سنين عندما كان في أفريقيا حصل لديه انحلال دم حاد تالي لاستعمال دواء مضاد للملاريا. وكان الطبيب مهتماً بذلك المريض المصاب بالتهاب مرافق *بالكلاميديا التراخومية*، على الرغم من عدم وجود زروع أو اختبارات أنزيمية. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة ضد المكورات البنية وتستأصل *الكلاميديا التراخومية* عند هذا المريض؟
(A) Cefixime
(B) Ciprofloxacin
(C) Ofloxacin
(D) Spectinomycin
(E) Salfamethoxazole

6. أي من العبارات التالية حول الفلوروكينولونات خاطئة؟
(A) قد تنقص مضادات الحموضة من الجاهزية الحيوية الفموية للفلوروكينولونات
(B) إن مقاومة المكورات الرئوية تجاه الفلوروكينولونات قد تشمل تبدلات في التوبوايزوميراز IV
(C) يجب تعديل جرعة الفلوروكينولونات لدى المرضى إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/دقيقة
(D) الفلوروكينولونات هي الدواء المفضل في معالجة أخماج السبيل البولي غير المختلطة لدى طفلة عمرها عشرة سنوات
(E) تثبط الفلوروكينولونات الارتخاء الإيجابي للـ Supercoiled DNA

7. رجل عمره 55 عاماً يشتكي من إسهال دوري من ألم أسفل البطن مع نزف متقطع مستقيمي شوهد في العيادة ويبدو أنه ذو تغذية جيدة وضغط دم ضمن الحدود الطبيعية. أظهر الفحص وجود ألم بطني متوسط ومضض. وهو قيد المعالجة الطبية بالـ Ibuprofen كونه مصاب بمرفق التنس وloperamide من أجل الإسهال. ليس لديه قصة طبية هامة أخرى. أظهر تنظير السين وذمة مخاطية، هشاشة وبعض القيح. الفحص المخبري الحيوي لزرع البراز وخزعات المخاطية لم يظهر ما يثبت وجود خمج جرثومي، أو أميبيا أو حمة مضخمة للخلايا. وضع التشخيص البدئي على أنه التهاب كولون قرحي خفيف إلى معتدل. الدواء الأكثر ملاءمة يستعمل عند هذا المريض هو:
(A) Ciprofloxacin
(B) Ganciclovir
(C) Metronidazole
(D) Sulfasalazine
(E) TMP-SMX

8. الآلية التي يمتلكها السلفاسالازين في تأثيره الرئيس في التهاب الكولون التقرحي هي تثبيط:
(A) تركيب حمض الفوليك
(B) تشكل الليكوترونيات والبروستاغلاندينات

(C) الفوسفوليباز
(D) فعالية مضخة البروتون
(E) تشكل الأنترلوكن

9. أي من العبارات التالية حول مشاركة التري ميثوبريم مع السلفا ميتوكسازول هي خاطئة؟
(A) هذه المشاركة فعالة في معالجة ذات الرئة الناجمة عن المتكيس الكاريني الرئوي
(B) يحدث الدواء حصار تسلسلي في تركيب حمض الفوليك
(C) الحمى ونقص الكريات الدم الشامل يحدث غالباً عندما تستعمل هذه الأدوية عند مرضى الإيدز
(D) هذه المشاركة ملاءمة لمعالجة التهاب البلعوم بالعقديات
(E) هذه المشاركة فعالة في تدبير التفاقم الحاد لالتهاب القصبات المزمن

10. أي من التأثيرات غير المرغوبة التالية أكثر احتمالاً أن تحدث بالسلفاميدات؟
(A) تأثيرات عصبية تشمل صداع، دوار ونفاس
(B) بيلة دموية
(C) متلازمة فانكوني بيلة حمضية أمينية
(D) يرقان نووي عند الوليد
(E) تفاعلات جلدية

11. هذا الدواء هو عامل مفضل في معالجة داء النوكارديا ولدى مشاركته مع البيريميتامين فهو فعال في الوقاية ضد الخمج بالمتكيس الكاريني عند مرضى الإيدز.
(A) Ampicillin
(B) Clindamglin
(C) Norfloxacin
(D) Sulfadiazine
(E) Trimethoprim

12. أي من العبارات التالية حول Sulfisoxazole هي خاطئة؟
(A) فعالة ضد المتعضيات المترافقة مع أخماج الأذن الوسطى
(B) تحدث المعاكسة السريرية فيما لو استعملت مع مثبطات ديهيدروفولات ريدكتاز
(C) تستعمل غالباً في أخماج السبيل البولي للمرة الأولى.
(D) أكثر السلفاميدات انحلالاً بالماء في مجموعته
(E) له القدرة على إحداث تفاعلات فرط تحسس.

13. إن إعطاء الـ Folinic acid قد يقي من فقر الدم عند الأشخاص المصابين بعوز الفولات الذين يستعملون هذا الدواء، هو أساس ضعيف، ويصل لمستويات نسيجية مشابهة لمستوياته البلاسمية.
(A) Cipro floxacin
(B) Norfloxacin
(C) Sulfaetamide
(D) Trimethoprim
(E) Trova floxacin

14. يوصى بأن يحتفظ بالـ Trovafloxacin لمعالجة الأخماج المهددة للحياة بسبب:
(A) المقاومة الجرثومية تجاه الدواء شائعة جداً
(B) يحدث قصور كبدي تام
(C) أنه غال جداً
(D) يترافق استخدام مع الـ Torsade de pointes
(E) سميته الكلوية مرتبطة بالجرعة

15. إن نسبة الحدوث العامة للحساسية الضيائية لهذا الدواء حوالي 8٪. وقد بينت التقارير حدوث تفاعلات نتيجة تعرض غير المباشر لأشعة الشمس عبر زجاج النافذة.
(A) Nofloxacin
(B) Sparfloxacin
(C) Sulfadiazine
(D) Trimethoprim
(E) TMP-SMX

توجيهات (العبارات 16-18): هذه القصة التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة. دون باختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر هذا القسم.

امرأة عمرها 26 عاماً، تشتكي من حرقة بالبول، وما عدا ذلك فهي سليمة. لديه حمى حرارة خفيفة خلال 24 ساعة الماضية، مع ألم في الظهر. بالفحص الفيزيائي، حرارتها كانت مرتفعة ولكن ضغط الدم والنبض كانا ضمن الحدود الطبيعية. فحص البطن كان طبيعياً، ولكن كان لديها ألم ممض في الخاصرة اليمنى. لم يظهر الفحص الحوضي وجود مضض في عنق الرحم. تشير البيانات المخبرية إلى وجود ارتفاع في الكريات البيضاء في البول وتلوين

غرام للبول غير المثفل أظهر وجود عصيات سلبية الغرام. أرسلت عينة دموية إلى المخبر للزرع. وضع التشخيص الافتراضي على أنه التهاب حويضة وكلية ناجم عن الإيشريشيا الكولونية أو جراثيم مشابهة لسلبيات الغرام.

16. إذا كانت الأعراض شديدة والمريضة كانت تتحمل المعالجات الفموية، يمكن أن تعالج كمريض خارجية. ما هي الصادات التي سوف تكون أكثر ملاءمة في هذه الحالة.
17. ما هي الصادات التي تلاءم المعالجة حقناً خلالياً إذا كانت مريضة لدرجة تتطلب قبولها في المشفى ولا تتحمل المعالجة الفموية.
18. ما هي الصادات التي يتوجب على هذه المريضة أن تتفادها إذا كانت حامل؟



الأجوبة:

1. تأكد من أنك تعلم الأنزيمات النوعية في سبيل تركيب حمض الفوليك حيث أنها تتثبط بالسلفاميدات والتري ميثوبريم. تثبط السلفاميدات تركيب dihydropteroate synthase، وتثبط التري ميثوبريم الديهيدروفولات ريدكتاز. الجواب (A).
2. إن TMP- SMX غير فعال في معالجة الأخماج الناجمة عن الفيروسات الفطور والمفطورات. ولكن هذه المشاركة الدوائية فعالة ضد بعض الأوالي التي تشمل التوكسوبلاسموز، حيث تستعمل للوقاية والمعالجة من التوكسوبلاسموز عند مرضى الإيدز. الجواب (C).
3. إن الفلوروكينولونات فعالة جداً في الإسهالات الناجمة عن العوامل الجرثومية والتي تشمل الإيشريشيا الكولونية، الشيغلا، السالمونيلا، الأدوية الأخرى المدونة ليست ملائمة. إن العديد من الكولونيات أصبحت الآن مقاومة على الأمبيسلين. يستعمل الـ Sulfacetamid تطبيق موضعي في التهاب الملتحمة الجرثومي. إن التري ميثوبريم متوفر للاستعمال لوحده كدواء مفرد، فقد تظهر المقاومة خلال المعالجة ولكن عندما يستخدم في أخماج السبيل البولي فإنه يحقق تراكيز عالية فيه. لا يمتلك الفانكوميسن فعالية ضد العصيات سلبية الغرام. الجواب (B).
4. تمتلك السلفاميدات تأثيرات علاجية قليلة في أخماج الركتيسيات. قد يستعمل الكلورامفينكول في حمى الجبال البقعية الصخرية عند المرضى الذين أثبت تحسسهم من التراسيكلينات أو لديهم مضاد استطباب تجاهها. الجواب (C).
5. إن الـ Cefixime هو دواء فعال ضد السيلان البني كجرعة فموية واحدة، ولكنه لا يمتلك فعالية ضد المتعضيات المسببة لالتهاب الإحليل بغير المكورات البنية. إن كلاً من spectinonyein وciprofloxacin يمتلكان فعالية ضد المكورات البنية، ولكن كلا الدوائيين لايستطيعان استئصال شأفة خمج الكلاميديا البولية التناسلية. بينما الفلوروكينولونات الأخرى مثل ofioxacin تكون فعال ضد السيلان البني والتهاب الإحليل بالكلاميديا. بشكل عملي هذا المريض من المفضل معالجته بإعطاء جرعة وحيدة من cocefixime وazithromycin (ليس مدون). إن السلفاميتوكسازول سوف لن تكون مفيدة وقد تسبب حالة انحلال دم حاد عند هذا المريض. الجواب (C).
6. يجب عدم استعمال الفلوروكينولونات في معالجة أخماج المجاري البولية غير المختلطة للمرة الأولى. لدى هذا الطفل، فإن الخمج ناجم غالباً عن الإيشريشيا الكولونية التي تكون متحسسة على العديد من الأدوية والتي تشمل صادات البيتالاكتام. بالإضافة لأن هناك إمكانية تأثير الفلوروكينولونات على الغضاريف فإنه لا يوصى باستعمال الفلوروكينونونات عند المرضى تحت عمر 18 عاماً. الجواب (D).
7. تمتلك الصادات الفموية أحياناً فعالية مفيدة في أمراض الأمعاء الالتهابية. ولكن في حال غياب وجود ما يشير إلى جرثوم محدد وسبب لالتهاب كولون عند هذا المريض، يستطب إعطاء دواء ينقص الالتهاب. Sulfasalazine يمتلك تأثير هام كمضاد للالتهاب، وينجم عن استعماله الفموي تحسن لدى 50–70٪ من المرضى. يستعمل هذا الدواء أيضاً من أجل تأثيراته المضادة للالتهاب في التهاب المفاصل الرثواني. الجواب (D).
8. يتم تقويض السلفاسلازين في الفلورا المقوية إلى Sulfapyridine و5-aminosalicylate (mesalamine). إن تحرر الساليسيلات بتراكيز عالية في الكولون هو الذي يعطيها التأثير المضاد للالتهاب، والتأثير الرئيس المفيد من استعمال السلفاسلازين هو في التهاب الكولون القرحي (ومن المفترض أيضاً التهاب المفاصل الرثواني). إن Mesalamine هو مثبط للسيكلواكسينجاز والليبواكسينجاز. فينقص بالتالي من تشكل عناصر الاكتفاء الذاتي الالتهابية الجواب (B).
9. إن مشاركة التري ميثوبريم والسلفاميتوكسازول غالباً ما تكون فعالة في الأخماج التنفسية الناجمة عن المكورات الرئوية والمستدمية النزلية. ولكنها لا تستطيع استئصال المتعضيات في حال التهاب البلعوم بالمكورات العقدية.
10. إن التأثير غير المرغوب الأكثر شيوعاً للسلفاميدات هو الاندفاع الجلدي الناجم عن فرط الحساسية. تحدث التأثيرات العصبية المركزية والبيلة الدموية بنسبة أقل تواتراً. يتم عادة تفادي السلفاميدات في الثلث

الثالث من الحمل. أو عند الولدان. المؤهب لليرقان النووي نادر الحدوث. تترافق متلازمة فانكوني (التي تتميز بألم أسفل الظهر وبيلة حمضية أمينية، عطش شديد (سهاف) وتعدد بيلات) مع استعمال التتراسيلكينات المنتهية الفعالية. الجواب (**E**).

11. إن الـ Sulfadiazine هو الدواء المفضل في داء النوكارديا. بالمشاركة مع pyrimethamine (هو مثبط فعال للديهيدروفولات ريدكتاز في الأوالي). فإن السلفاديازين فعال ف التوسكوبلاسموز وفي الوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي عند مرضى الإيدز. على الرغم من استعمال TMP-SMX بشكل شائع لهذا الهدف الأخير. الجواب (**D**).

12. إن Sulfisoxazole شديد الانحلال في البول ويستعمل بشكل شائع في معالجة أخماج المجاري البولية الحادة غير المختلطة. الدواء فعال أيضاً ضد العوامل الشائعة المسببة لالتهاب الأذن الوسطى مثل *المستدميات النزلية* والمكورات الرئوية. . يعطى sulfsoxazole لمعالجة التهاب الأذن الوسطى عادة بنسبة مشاركة ثابتة مع الأريتروميسين. الجواب (**B**).

13. إن الترميثوبريم هو الأساس الضعيف الوحيد المدون (الفلوروكينولونات والسلفاميدات هي مركبات حمضية). وهو ذو حلولية عالية بالدسم وفي pH الدم حيث يسمح بوصول الدواء إلى مفرزات البروستات والمهبل ليصل إلى مستويات مشابهة للمستويات البلاسمية. قد يحدث نقص الكريات البيض والصفيحات في حال عوز الفولات عندما يستعمل هذا الدواء لوحده أو مشاركة مع السلفاميتوكسازول. لا تفاقم الفلوروكينولونات أعراض عوز حمض الفوليك. الجواب (**D**).

14. لقد ترافق استعمال Trovafloxacin عند عدد قليل من المرضى بأذية كبدية شديدة أدت للموت أو الحاجة لزرع الكبد. إن خطورة الانسمام الكبدي تزداد خلال أكثر من أسبوعين من العلاج. الجواب (**B**).

15. كلاً من الأدوية المدونة يمتلك فعالية في إحداث سمية ضيائية. ولكن Sparfloxacin هو المميز في تواتر إحداثه مثل هذه التفاعلات. قد لا تحمي الواقيات الشمسية. يبقى المرضى معرضين للخطورة حتى 5 أيام من آخر جرعة. الجواب (**B**).

16. في حال التهاب الحويضة والكلية الحادة غير المختلط، إن إعطاء الفلوروكينولونات الفموية لمدة سبعة أيام (مثل السيبرفلوكاسين) هو الخيار الأساسي. أدوية احتياطية، تستعمل لمدة 14 يوماً في المعالجة تشمل amoxicillin مع clavulanate، السيفالوسبورين فموياً (مثل السيفاليكسين)، أو TMP- SMX.

17. تشمل الصادات الرئيسية المستعملة عند مرضى المشافي لمعالجة التهاب الحويضة والكلية الحادة الفلوروكينولونات وريدياً، الأمبيسلين مع الجنتاميسين والجيل الثالث من السيفالوسبورينات. المعالجة عادة لمدة 14 يوماً.

18. لم يوافق على استعمال الفلوروكينولونات خلال الحمل. الجنتاميسن يجب أن يستعمل فقط بناءً على المحاكمة القائمة على تغلب الفوائد على المخاطر. يجب استعمال TMP- SMX بحذر في الثلث الثالث من الحمل. إن الصادات من البيتالاكتام آمنة خلال الحمل.

جواب المهارة الحفظية: تطاول مسافة QT
(انظر الفصل 14)

إن غالبية الأدوية التي تطيل مسافة QT هي مضادات اضطراب النظم القلبي. وتشمل المجموعة IA والمجموعة III التي تضم الأميدارون والبريتليوم وديزوبيراميد وبروكائين أميد، كيندين، والسوتالول. قد تتذكر ذلك على الرغم من أن المجموعة IA مصنفة على أنها حاصرات أقنية الـ Na^+ فإنها أيضاً تحصر أقنية K^+ وتطيل فترة كمون العمل البطيني.

47 الأدوية المضادة للمتفطرات

الأهداف

يجب ان تكون قادراً على:

- وصف المشاكل الخاصة المترافقة مع استعمال المعالجة الكيميائية لأخماج المتفطرات.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكولودينامائية لأدوية الخط الأول المستعملة في السل (ايزونيازيد، ايتامتول، بيرازنياميد، ريفامبين، والستربتوميسن).
- تحديد أدوية الخط الثاني المستعملة في السل وتدوين سبب استعمالها المحدود.
- تحديد الأدوية المستعملة في الجذام وأمراض المتفطرات غير النموذجية ووصف تأثيراتها السمية الرئيسة.

المفاهيم

تختلط المعالجة الكيميائية للأخماج الناجمة عن *المتفطرات السلية والجذامية والطيرية* بعدد من العوامل تشمل: (1) معلومات محدودة حول آليات تأثير الأدوية المضادة للمتفطرات، (2) تطور المقاومة، (3) التوضع داخل الخلوي للمتفطرات، و (4) الطبيعة المزمنة للمرض بالمتفطرات، التي تتطلب معالجة مطولة دوائية وبالتالي تترافق مع الانسمامات الدوائية. تشمل المعالجة الكيميائية للمتفطرات دائماً استعمال المشاركة الدوائية لتأخير ظهور المقاومة وتعزيز فعالية مضادات المتفطرات. الأدوية الرئيسة المستعمل في السل هي **isoniazid (INH)**، **rifampin**، **ethambutol**، **pyrazine** و**streptomycin**. تؤثر هذه العوامل على *المتفطرات السلية* مبيدة للجراثيم أو مثبطة لها اعتماداً على تركيز الدواء وتحسس السلالات. إن تثبيط *المتفطرات الطيرية* داخل الخلوية عند المرضى مثبطي المناعة يتطلب أيضاً مشاركة دوائية لعدة أدوية. الدواء الرئيس المستعمل في الجذام هو **dapsone**، عموماً يعطى مع الـ **rifampin** أو**Clofazimine** (أو كلاهما). يظهر الجدول 47-1. المجموعات الدوائية المستعملة في هذه الحالات.

أدوية السل

A. **Isoniazid**:

1. **الآليات:** يتشابه الايزونيازيد (INH) بنيوياً مع البيريدوكسين. تشمل آلية تثبيط الأنزيمات المطلوبة لتركيب حموض الـ mycolic وتركيب جدار خلية المتفطرات. يمكن أن تظهر المقاومة بسرعة إذا استعمل هذا الدواء لوحده. تترافق المقاومة ذات المستوى العالي مع حذف مورثة *katG* التي ترمز من أجل التحضير المسؤول عن التفعيل الحيوي للايزونيازيد. تحدث المقاومة بمستوى منخفض عن طريق حذف في المورثة *inhA* التي ترمز البروتين الهدف الحامل acyl.



الشكل. 47-1: المجموعات الدوائية المناقشة في هذا الفصل.

2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص INH بشكل جيد من طريق الفم ويدخل إلى الخلايا ويؤثر على المتفطرات داخل الخلوية. يتم الاستقلاب الكبدي للايزونيازيد بالأستلة وتحت تأثير السيطرة المورثية. فالمرضى ربما يمتلكون أستلة سريعة أو بطيئة للدواء وبالتالي فالمرضى ربما يعطلون الدواء بسرعة أو ببطء. إن نسبة المرضى ذوي الأستلة السريعة هي أعلى بين الشعب من أصل أسيوي (بما فيهم المواطنين الأمريكان) مما هي عند الأوروبيين ونشب من أصل أفريقي. إن الأشخاص ذوي الأستلة السريعة يحتاجون جرعة أعلى من الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة لتحقيق تأثيرات علاجية متكافئة.
3. **الاستعمال السريري:** إن الايزونيازيد هو الدواء الوحيد الهام في معالجة السل وهو أحد مكونات النظام العلاجي المشترك يعطى الايزونيازيد كدواء وحيد في التدبير الوقائي لهؤلاء الذين تحول لديهم الاختبار الجلدي ولهؤلاء ذوي التماس الصميمي مع المرضى المصابين بمرض فعال.
4. **السمية والتداخلات:** إن التأثيرات السمية العصبية شائعة وتضم التهاب أعصاب محيطي، عدم راحة، نفضات عضلية وأرق. يمكن أن يخفف من هذه التأثيرات (دون منع التأثير المضاد للجرثوم) بإعطاء البيريدوكسين. إن الايزونيازيد ذو سمية كبدية وقد يسبب شذوذ في اختبارات وظائف الكبد والتهاب كبدي ويرقان. ولحسن الحظ فإن السمية الكبدية نادرة عند الأطفال. قد يثبط الإيزونيازيد الاستقلاب الكبدي للأدوية مثل الفينيتوئين. وقد حدث انحلال دموي عند مرضى عوز مميزة G6PD. وقد اثبتت التقارير حدوث متلازمة شبيهة بالذئاب الحمامي.

> **مهارة حفظية: اختلافات النمط الجيني (المورثي) في الاستقلاب الدوائي**
> **(انظر الفصل 14)**
>
> **يحدث اختلاف النمط الجينى لدى استقلاب الإيزونيازيد. ما هى الأدوية الأخرى المعرضة لمثل هذا الاختلاف، وما هى الأنزيمات المسؤولة عن استقلابها وما هى النتائج السريرية للتعددية الشكلية للمورثات على استقلاب الأدوية؟** *إجابات المهارة الحفظية تظهر في نهاية هذا الفصل.*

B. Rifampin

1. **الآليات:** الريفامبين هو مشتق من الريفامبيسن. مبيد للجرثوم فعال ضد المتفطرات السلية. يثبط الدواء DNA المعتمدة على RNA بوليميراز (المرمزة بالجين *rpo*) في المتفطرة السلية وفي العديد من المتعضيات الدقيقة. تظهر المقاومة بسرعة عن طريق تبدلات في حساسية البولي ميراز تجاه الدواء إذا استعمل الدواء لوحده.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص الدواء جيداً من طريق الفم، ويتوزع في غالبية أنسجة الجسم بما فيها الجملة العصبية المركزية. يخضع الدواء للدورة المعوية الكبدية ويستقلب جزئياً في الكبد. يطرح كلاً من القسم الحر والمستقلب (الذي يكون بلون برتقالي) بشكل رئيس في البراز.
3. **الاستعمالات السريرية:** في السل، يعطى الريفامبين دائماً مشاركة مع الأدوية الأخرى. في الجذام، يعطى الريفامبين شهرياً ليؤخر من ظهور المقاومة تجاه الـ dapsone. يمكن استعمال الريفامبين كدواء وحيد في الوقاية من السل في المرضى غير المتحملين أو ذوي التماس الصميمي مع المرضى عندما يكون هناك سلالات من المتعضيات مقاومة على الإيزونيازيد. من الاستعمالات الأخرى للريفامبين حالات الحملة من المكورات السحائية والمكورات المنقودية.
4. **السمية والتداخلات الدوائية:** يسبب الريفامبين عموماً بيلة بروتينية وقد يضعف الاستجابات الضدية. يسبب اندفاعات جلدية أحياناً، نقص صفيحات، التهاب كلية، وسوء وظيفة الكبد. إذا أعطي أقل من مرتين في اليوم، فقد يسبب متلازمة شبيهة بالأنفلونزا وفقر دم. يحرض الريفامبين الأنزيمات المسؤولة عن الاستقلاب الدوائي الكبدي ويحرض إطراح العديد من الأدوية والتي منها مضادات التخثر وموانع الحمل الفموية، السيكلوسبورين، الكيتوكونازل الميثادون والورفارين.

C. Ethambutol

1. **الآليات:** يثبط الايثامبتول الآرابينوزيل ترانسفيراز (المرمز بالجين *embCAB Operan*) الذي يتدخل في تركيب arabinogalactan وهو مركب موجود في جدر الخلية المتفطرة. تحدث المقاومة بسرعة عن طريق الطفرات في مورثة *emb* إذا استخدم الدواء لوحده.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** الدواء جيد الامتصاص من طريق الفم ويتوزع في غالبية النسج بما فيها الجملة العصبية المركزية. جزء كبير من الدواء يطرح دون تبدل في البول. إنقاص الجرعة ضروري عند مرضى قصور الكلية.
3. **الاستعمال السريري:** الاستعمال الوحيد فقط للإيثامبتول هو السل، ودائماً يعطى مشاركة مع الأدوية الأخرى.
4. **السمية:** إن التأثيرات غير المرغوبة الشائعة هي اضطرابات الرؤية المعتمدة على الجرعة.

والتي تشمل نقص حدة البصر، عمى ألوان أحمر، مخضر، التهاب عصب بصري، واحتمال أذية شبكية (الاستعمال المديد لجرعات عالية). غالبية هذه التأثيرات تتراجع عندما يتوقف استعمال الدواء. هناك تأثيرات عصبية سمية أخرى تشمل صداع، تخليط والتهاب عصب محيطي.

D. **Pyrazinamide**

1. **الآليات:** إن آلية تأثير البيرازناميد غير معروفة، ولكن تأثيره المثبط للجرثوم يتطلب تحوله الاستقلابي بواسطة أنزيم البيرازيناميداز (*المرمز بالجين pnc A*) الموجود في *المتفطرات السلية*. المتفطرات المقاومة على هذا الدواء ينقصها هذه الأنزيمات، وتتطور المقاومة بسرعة إذا استعمل الدواء لوحده. يوجد هناك مقاومة متصالبة قليلة مع الأدوية المضادة للمفطورات الأخرى.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص البيرازيناميد جيداً بعد إعطاءه من طريق الفم ويصل إلى غالبية أنسجة الجسم بما فيها الجملة العصبية المركزية. يستقلب الدواء جزئياً إلى Pyranzinoic acid، وإن كلاً من الدواء الأصلي ومستقبله يطرحان في البول. يزداد نصف العمر الحيوي للبيرازنياميد عند مرضى قصور الكبد أو قصور الكلية.
3. **الاستعمال السريري:** إن مشاركة البيرازيناميد مع الأدوية الأخرى المضادة للمتفطرات تعتبر عامل هام في نجاح الأنظمة العلاجية القصيرة الأمد.
4. **السمية:** يتطور عند حوالي 40٪ من المرضى ألم مفصلي متعدد غير نقرسي. يحدث فرط حمض البول في الدم بشكل شائع ولكنه عادة غير عرضي. تشمل التأثيرات غير المرغوبة الأخرى ألم عضلي، تخريش هضمي، اندفاع بقعي حطاطي، سوء وظيفة الكبد، بورفيريا، وتفاعلات حساسية ضيائية.

E. **Streptomycin:** يستعمل هذا الأمينوغلوكوزيد الآن بتواتر أكثر من قبل بسبب نمو وانتشار السلالات المقاومة. الدوائية من المتفطرات السلية. يستعمل الستربتوميسين بشكل رئيس في المشاركة الدوائية لمعالجة الأمراض السلية المهددة للحياة والتي تضم التهاب السحايا، الدخني المنتشر، والسل العضوي الشديد. الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكولوجية للستربتوميسن مشابهة لبقية الأمينوغلوكوزيدات (انظر الفصل 45).

F. **الأدوية البديلة:** أدوية الخط العلاجي الثاني المضادة للمتفطرات تستعمل في الحالات المقاومة لأدوية الخط العلاجي الأول، وهي تعتبر كخط علاجي ثاني كونها ليست أكثر فعالية من الأدوية الرئيسة وكذلك بسبب تأثيراتها السمية الأكثر خطورة من الأدوية الرئيسة أيضاً.

1. **Amikacin:** يستطب في معالجة السل المتوقع أن يكون ناجماً عن سلالات مقاومة على الستريتوميسن أو سلالات مقاومة للعديد من الأدوية. ولتفادي ظهور المقاومة تجاه الاميكاسين يجب دائماً استعماله ضمن المشاركات العلاجية.
2. **Ciprofloxacin** و**ofloxacin:** غالباً فعالة ضد سلالات *المتفطرات السلية* المقاومة على أدوية الخط الأول. يجب استعمال الفلوروكينولونات مشاركة مع دوائيين أو أكثر من العوامل الفعالة.
3. **Ethionamide:** يتشابه مع الإيزونيازيد، ولكن لا توجد مقاومة متصالبة، إن التأثير السلبي الرئيس هو إحداثه لتخريش هضمي وتأثيرات عصبية غير مرغوبة بالجرعات المطلوبة لتحقيق مستويات بلاسمية فعالة.
4. بارا أمينو ساليليك أسيد (PAS): نادر ما يستخدم الآن بسبب المقاومة البدئية الشائعة. بالإضافة إلى سميته التي تشمل تخريش هضمي تقرح هضمي، فرط حساسية، وتأثيرات على الكلية والكبد ووظيفة الدرق.
5. أدوية أخرى محدودة الاستعمال بسبب سميتها التي تشمل **cayreomycin** (سمية أذية، سوء وظيفة كلوية) و**cycloserine** (اعتلال عصبي محيطي، سوء وظيفة الجملة العصبية المركزية).

أدوية الجذام

A. **Sulfones : Dapsone** (داي أمينو دفينيل سلفون) يبقى الدواء الأكثر فعالية ضد المتفطرات الجذامية. قد تشمل آلية تأثير الـ dapsone تثبيط تركيب حمض الفوليك. قد تتطور المقاومة، خاصة بإعطاء الجرعات القليلة منه. يمكن أن يعطى فموياً، يخترق الأنسجة بشكل جيد، يخضع للدورة المعوية الكبدية، ويطرح عن طريق البول، بشكل جزئي على شكل مستقلبات مؤستلة. تشمل تأثيراته غير المرغوبة الشائعة تخريش هضمي، حمى، اندفاعات جلدية، والميثوهيموغلوبينميا. قد يحدث انحلال دم خاصة عند مرض عوز خميرة G6PD.

Acedapsone هو شكل موضع من الـ dapsone يزود بتراكيز بلاسمية مثبطة لعدة أشهر. بالإضافة لاستعماله في الجذام، dapsone هو دواء بديل في معالجة ذات الرئة *بالمتكيس الكاريني* عند مرضى الإيدز.

B. عوامل أخرى: تشمل الأدوية البديلة في معالجة الجذام Rifampin (انظر أعلاه) و**clofazimine**. يعطى الـ Clofazimine في الحالات المقاومة على الـ dapsone أو عدم تحمله. يسبب الدواء تخريش هضمي وزوال لون الجلد بشكل ملحوظ.

الأدوية المستعملة في أخماج المتفطرات غير النموذجية:

الأخماج الناجمة من المتفطرات غير النموذجية (مثل *avium, marinum داخل الخلوية، ulceran*) على الرغم من أنها أحياناً غير عرضية فربما تعالج بالأدوية المضادة للمتفطرات الموصوفة (مثل الايتامبتول والريفامبين) أو بالصادات (مثل الأريثرميسين، الأميكاسين).

مركب *المتفطرات الطيرية (MAC)* يسبب أخماج منتشرة عند مرضى الإيدز. يوصى بالوقت الحالي باستعمال الكلاريثروميسن والأريثروميسين والأزيتروميسن للوقاية عند مرضى الإيدز الذين لديهم تعداد CD4 أقل من 50/ميكروليتر. إن معالجة الأخماج بالـ MAC يتطلب مشاركة دوائية، من أحد أنظمة العلاج المفضلة الأزيتروميسن أو الكلاريتروميسن مع الايتامبتول والريفابوتين (شبيه بالريفامبين).

قائمة الأدوية:

الأدوية التالية هي عبارة هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، والعوامل الأخرى الهامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	عوامل أخرى هامة
أدوية السل Pyridines	Isonikzid	Ethionamidle, pyrazinamide
Rifamycine	Rifampin	Rifabulin
Diamines	Ethambutol	
Aminoglycosides	Streptomycin	Amikacin
أدوية أخرى		Ciprofloxacin, ofloxacin, aminosalicyclic acid capreomycin, cycloserine, viomycin
أدوية الجذام Sulfones	Dopsone	Acedapsone
Phenazines	Clofazimine	
Thiosemicarbazones	Amithiozone	
أدوية مركب *المتفطرات الطيرية*		مشاركة الأزيتروميسين أو الكلاريتوميسن مع الايتامبتول مع أو بدون rifabutin

الأسئلة

التوجهات: كلاً من الأسئلة المرقمة أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو متممات العبارات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. السبب الرئيس لاستعمال المشاركة الدوائية في معالجة السل هو:
   - (A) لضمان مطاوعة المريض خلال النظام العلاجي.
   - (B) إنقاص نسبة حدوث التأثيرات غير المرغوبة.
   - (C) تعزيز الفعالية ضد المتفطرات الغير فعالة استقلابياً.
   - (D) تأخير أو منع ظهور المقاومة.
   - (E) تعطي وقاية ضد الأخماج الجرثومية الأخرى.

العبارات 2-5: امرأة عمرها 21 عاماً من تايلاند تمكث مع عائلتها في كاليفورنيا منذ ثلاثة أشهر وهي تعتني بأطفال أختها ما قبل المدرسة خلال النهار. وحيث أنها كان لديها صعوبة باللغة الإنكليزية فقد رافقتها أختها إلى غرفة الإسعاف في المشفى المحلي. أخبرت الأطباء بأن المريضة تشعر بأنها تعبت خلال الشهر الماضي، مع نقص شهية ونقص وزن. بعد مضي أسبوعين أصبح لديها أعراض الأنفلونزا مع حمى وتعرق ليلي. أصبحت المريضة تشعر بشكل أفضل مؤخراً ما عدا السعال المنتج لقشع مخضر وأحياناً يتشارك مع بقع دموية. فيما عدا الخراخر الموجودة في الفص العلوي الأيسر، لم يبد الفحص الفيزيائي أشياءً ملحوظة وهي لا تبدو مريضة بشدة. تظهر الفحوص

المخبرية WBC = 12.000/ميكروليتر، هيماتوكريت = 33٪. أظهرت صورة الصدر البسيطة ارتشاح بالفص العلوي الأيسر مع احتمال وجود تجويف. لطاخة تلوين غرام للقشع أظهرت فلورا مختلطة. أظهر التلوين الحمضي السريع وجود العديد من عصيات Pinkish hue. وضع التشخيص البدئي على أنه سل رئوي. أرسل القشع إلى المخبر للزرع.

2. في هذه الحالة، فإن العمل الأكثر ملاءمة هو:
   (A) إرسال المريضة للمنزل وانتظار نتائج الزرع
   (B) وصف الإيزونيازيد وقائياً وإرسال المريضة للمنزل مع انتظار نتائج الزرع
   (C) البدء بالمعالجة كمريضة عيادة خارجية بإعطاء الإيزونيازيد والريفامبين
   (D) قبول المريضة بالمشفى والبدء المعالجة بأربعة أدوية من مضادات المتفطرات
   (E) قبول المريضة بالمشفى والبدء بالمعالجة بالإيزونيازيد، الريفامبين والإيتامبتول

3. عندما تبدأ المعالجة، أي من الأنظمة العلاجية التالية يجب البدء بها عند هذه المريضة؟
   (A) Amikacin, isoniazid, pyrazinamide, streptomycin
   (B) Ciprofloxacin, cycloserine, isoniazid, PAS
   (C) Ethambutol, isoniazid, rifabutin, streptomycin
   (D) Ethambutol, pyrazinamide, rifampin, streptomycin
   (E) Isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol

4. أي من العبارات التالية فيما يتعلق باحتمال استعمال الإيزونيازيد عند هذه المريضة خاطئة؟
   (A) قد تعاني من توهج، خفقان، تعرق، وزلة تنفسية بعد تناول الأطعمة الحاوية على التيرامين
   (B) الأشخاص من جنوب شرق أسيا يحتاجون إلى جرعات صيانة أقل من الإيزونيازيد من باقي الأشخاص في الـ USA
   (C) يجب تناول البيريدوكسين يومياً
   (D) قد تحدث أعراض التهاب أعصاب محيطي خلال المعالجة
   (E) خطورة تطور التهاب كبد لدى المريضة ناجم عن الإيزونيازيد أقل من 0.5٪

5. بتخريجها من المشفى تم نصيحة المريضة أن لا تعتمد فقط على حبوب منع الحمل الفموية لتفادي الحمل لأنها قد تكون قليلة الفعالية خلال معالجتها بالأدوية المضادة للمتفطرات. العامل الأكثر احتمالاً أن يتداخل مع تأثير موانع الحمل الفموية هو:
   (A) Ethambutol
   (B) Isonrazid
   (C) Pyrazinamide
   (D) Rifampin
   (E) Streptomycin

6. آلية المقاومة العالية *للمتفطرات السلية* تجاه الإيزونيازيد تكون:
   (A) تشكل N- أستيل انسفيراز معطل للدواء
   (B) إنقاص التمثيل الجيني katG
   (C) إنقاص تراكم الإيزونيازيد داخل الخلية
   (D) طفرة في الجين inhA
   (E) تبدل في سبيل تركيب حمض mycolic.

7. أي من العبارات التالية فما يتعلق بالأدوية المستعملة في الجذام خاطئة؟
   (A) آلية تأثير الـ dapsone قد تكون ناجمة عن تثبيط تركيب حمض الفوليك
   (B) إعطاء حقن مفردة ضمن العضل من acedapsone يحافظ على المستويات التثبيطية للدابسون ضمن الأنسجة حتى 3 أشهر
   (C) الجرعات الشهرية من الريفامبين يؤخر ظهور المقاومة تجاه الـ dopsone
   (D) يجب عدم إعطاء Clofazimine للمرضى الذين لا يتحملون الـ dapsone أو للذين فشل تحسنهم خلال المعالجة بالـ dapsone
   (E) قد يسبب Clofazimine تبدلات في لون الجلد

8. مريض مصاب بالإيدز، وتعداد خلال CD4 =55/ميكروليتر، لديه حمى متواصلة ونقص وزن مترافق مع مرض رئوي غازي ناجم عن *المتفطرات الطيرية* المركبة. المعالجة المثالية لهذا المريض هي أن:
   (A) يعالج بالـ rifabutin، حيث يقي من تطوير تجرثم الدم بالـ MAC
   (B) اختيار نظام الصادات بناءً على حساسية المتعضيات المزروعة
   (C) البدء بالعلاج بالإيزونيازيد والبيرازنياميد
   (D) معالجة المريض بالكلاريترميسن، ايتامبتول والريفابوتين
   (E) المعالجة بالتري ميثوبريم مع السلفاكسازول

9. مريض مصاب بالسل الرئوي ونتيجة تحسس *المفطورات السلية* على الإيزونيازيد، فقد عولج بالإيزونيازيد، ريفامبين، وبيرازيناميد لمدة مجموعها شهرين. إذا تم إيقاف البيرازنياميد في هذا الوقت، يجب متابعة العلاج

بالإيزونيازيد والريفامبين لفترة من الزمن أقلها:

(A) شهرين
(B) 4 أشهر
(C) 6 أشهر
(D) 12 شهر
(E) 18 شهر

10. صبي عمره 10 سنوات لديه سل رئوي غير مختلط. بعد قبوله البدئي في المشفى، يعالج الآن في المنزل بالإيزونيازيد والإيتامبتول. أي من العبارات التالية حول هذه الحالة خاطئة؟

(A) يجب على المشرفة الصحية بأن لا تقلق حول الدموع الملونة بالبرتقالي عند بكاءه
(B) يجب إجراء فحوص دورية لوظيفة الكبد
(C) يجب وصف البيريدوكسين
(D) والدته (التي تعتني به) يجب تناولها للإيزونيازيد وقائياً، ولكن ذلك غير منصوح به لأشقاءه الصغار.
(E) قد يتطور لدى الطفل أعراض مشابهة للأنفلونزا

11. استعمل هذا الدواء وقائياً عند تماس الأطفال بالخمج الناجم عن *المستدمية النزلية* نوع B. وهو أيضاً وقائي في حالات حملة المكورات السحائية والمكورات العنقودية. يزيل هذا الدواء غالبية المكورات السحائية من الحملة، ولكن سلالات شديدة المقاومة تستثنى خلال هذه المعالجة.

(A) Ciprofloxacin
(B) Clofazimine
(C) Dapsone
(D) Rifampin
(E) Streptomycin

12. أي من العبارات التالية حول الإيتامبتول خاطئة؟

(A) تؤثر ضد المتفطرات من خلال تثبيط أرابنيوزيل ترانسفيراز
(B) ينقص من حدة البصر بشكل معتمدة على الجرعة
(C) يمكن الوقاية من السمية العينية بإعطاء التيامين
(D) الدواء هو مضاد استطباب نسبي عند الأطفال اليافعين
(E) تنجم المقاومة عن طفرات في الجين emb

13. إن الإعطاء الأسبوعي لهذا الصاد له تأثير وقائي فعال ضد تجرثم الدم الناجم عن *المتفطرات الطيرية* المركبة عند مرضى الإيدز.

(A) Azithromycih
(B) Claritromycin
(C) Isoniazsid
(D) Kanamycin
(E) Rfabutin

14. أي من العبارات التالية حول البيرازنياميد هي خاطئة؟

(A) تتفعل بواسطة أنزيمات مرمزة بالجين pncA
(B) يجب إيقاف المعالجة بها فوراً في حال حدوث فرط حمض البول في الدم
(C) هناك مقاومة متصالبة قليلة مع ا لإيزونيازيد
(D) آلام مفصلية متعددة التأثير غير المرغوب الشائع
(E) الدواء هو مضاد استطباب عند مرضى البورفيريا

15. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تسبب فقدان توازن وأذية سمعية؟

(A) Amrkacin
(B) Ethambutol
(C) Isonrazid
(D) Para-amin osalcylic acid
(E) Rifabutin

التوجيهات (العبارات 16-18): هذه القصة التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة. دوّن باختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر قسم الإجابات.

ذكر عمره 32 عاماً يعمل كممرض في عيادة الإيدز. أتى إلى طبيب الداخلية شاكياً من ضعف وحمى وقشعريرة وتعرق ليلي. خلال الشهرين الماضيين حدث لديه نقص وزن وسعال منتج لقشع أصفر. مبيض. ذكر قصة تماسه مع مريض منذ (3) أشهر سابقة مصاب بالسل وهو قلق بذلك حول إصابته بالخمج. تشمل قصته لقاح BCG عندما

كان طفلاً. الرجل لديه أضداد HIV سلبية، وهو غير متورط بأي عمل، بنسي خطر. أظهر الفحص الفيزيائي اعتلال عقد رقبية خفيف مع خراخر في قاعدة الرئة اليمنى مع أصمية في القرع. أظهرت صورة الصدر ارتشاح الفص السفلي الأيمن للرئة. فحص القشع كان إيجابياً للعصيات الصامدية السريعة وأرسل إلى المخبر للزرع. وضع التشخيص على أنه سل رئوي بدئي.

16. ما هو النظام الدوائي الأكثر ملاءمة إذا كانت المقاومة تجاه الإيزونيازيد تزيد عن 4%؟
17. ما هي العوامل التي تؤثر على المقاومة السلبية المتعددة للأدوية؟
18. ما هو النظام الدوائي الأكثر ملاءمة إذا كان هناك مقاومة على الإيزونيازيد والريفامبين؟

الأجوبة

1. من الممكن في بعض الأحيان تحقيق تأثيرات تسانديه ضد المتفطرات بالمشاركات الدوائية، ولكن السبب الرئيسي لهذه المشاركة هو تأخير ظهور المقاومة. الجواب (D).
2. على الرغم من حقيقة أن المريضة لا تبدو شديدة المرض، فإنها يجب أن تعالج بأربعة أدوية تمتلك فعالية ضد *المتفطرات السلية*. وذلك لأن هذه المتعضيات التي خمجت المريضة من جنوب شرق آسيا عادة مقاومة بشكل شائع للإيزونيازيد والتغطية يجب أن تكون بثلاثة أدوية أخرى مضادة للسل إضافة للإيزونيازيد. يجب قبول المريضة في المشفى، لعدة أسباب والتي منها الصعوبات العملية في مطاوعة المريض تجاه النظام الدوائي وحقيقة وجود الأطفال اليافعين في المنزل حيث تعيش المريضة. الجواب (D).
3. إن زرع القشع سوف لن يكون متوفراً لعدة أسابيع، ولا تتوفر أي معلومات حول تحسس المتعضيات تجاه الأدوية في هذه المرحلة. من أجل التغطية المثالية، فإن النظام المثالي يجب أن يشمل الإيزونيازيد، ريفامبين، بيرازنياميد، والإيثامبتول. إن السلالات المقاومة على الإيزونيازيد هي عادة حساسة على كلاً من الريفامبين والبيرازيناميد والإيثامبتول. ويحتفظ بالستربتوميسين عادة للحالات الشديدة من السل أو من أجل الأخماج المعروفة بمقاومتها تجاه أدوية الخط العلاجي الأول. وبشكل مشابه، فإن الاميكاسين والسيبروفلوكساسين هي من الأدوية التي يمكن استعمالها لمعالجة السلالات المقاومة للعديد من الأدوية. السيكلوسيرين، PAS، والريفابوتين هي أدوية الخط العلاجي الثاني البديلة حيث يمكن استعمالها في الحالات التي لا تستجيب لغالبية الأدوية الاعتيادية. الجواب (E).
4. ينجم اعتلال الأعصاب المحيطي المتسبب عن الإيزونيازيد من عوز البيريدوكسين. وهو أكثر شيوعاً عند السكريين، وسيئي التغذية، أو مرضى الإيدز ويمكن الوقاية منه بإعطاء جرعة يومية من البيريدوكسين 25-50 ملغ. يثبط الايزونيازيد المونو أمينواكسيداز نوع A ويسبب تفاعلات التيرامين. إن السمية الكبدية معتمدة على العمر، ونسبة حدوثها 0.3% عند المرضى بعمر 21-35 عاماً وأكثر من 2% عند المرضى بعمر يفوق 50 عاماً. إن المرضى من بلدان Pacific Rim لا يتحملون لإنقاص الجرعات من الإيزونيازيد. الأشخاص ذوي الأستلة السريعة مثل المواطنين الأمريكيين قد يحتاجون جرعات عالية من الدواء أكثر من الآخرين. الجواب (B).
5. يحرض الريفامبين تشكل الأنزيمات المسؤولة عن الاستقلاب الدوائي الميكرزومية والتي تشمل السيتوكروم P450. يزيد هذا التأثير من نسبة إطراح العديد من الأدوية مثل مضادات التخثر، الكيتوكونازول، ميتادون، والستروئيدات الموجودة في حبوب منع الحمل الفموية. يمكن إنقاص الفعالية الفارماكولوجية لهذه الأدوية إذا تناول المريض الريفامبين. الجواب (D).
6. ينجم عن الطفرات في الجين *katG* نقص إنتاج المتفطرات للكاتالاز. وهو أنزيم يفعل حيوياً الإيزونيازيد، مسهلاً بذلك تداخله على الهدف. وتكون النتيجة حدوث مقاومة عالية من تجاه الإيزونيازيد ولكن دون مقاومة متصالبة مع البيرازنياميد. ينجم عن الطفرات في الجين inhA مقاومة ذات مستوى منخفض، مع مقاومة متصالبة على البيرازنياميد. الجواب (B).
7. لا يتشابه الـ Clofazimine كيميائياً مع الـ dapsone، وهناك مقاومة متصالبة قليلة. ويستعمل الدواء في الجذام المقاوم على السلفون وعند المرضى غير القادرين على تحمل الـ dapsone. الجواب (D).
8. إن مشاركة الصادات ضرورية لتثبيط المرض الناجم عن *المتفطرات الطيرية* المركبة عند مرض الإيدز. ويجب أن تبدأ المعالجة قبل الحصول على نتائج الزرع. يستعمل الريفابوتين "Rifabutine" وقائياً ضد تجرثم الدم بالـ MAC، وعندما يستعمل لوحده في المرضى الفعال فإن سلالات مقاومة من المتعضيات سوف تنشأ بسرعة.

    (MAC): المتفطرات الطيرية المركبة أقل حساسية من *المتفطرات السلية* تجاه الأدوية التقليدية المضادة للمتفطرات. إن كلاً من الإيزونيازيد والبيرازنياميد ذات فعالية قلية ضد MAC. النظام العلاجي المثالي حالياً يتألف من الكلاريثروميسين (أو الأزيثروميسن) مع الايثامبتول وريفابوتين الجواب (D).
9. تعتمد مدة المعالجة الدوائية المضادة للمتفطرات على شدة وموضع الخمج، وخصائص تحسس المتعضي الخامج تجاه الدواء، وفعالية الأدوية المفردة المستعملة في النظام العلاجي المشترك. في السل الرئوي، المعالجة

بالإيزونيازيد، ريفامبين، وبيرازنياميد يجب متابعتها لمدة 6 أشهر. البيرازنياميد يستمر إعطاءه فقد لمدة شهرين. إذا لم يستعمل البيرازنياميد خلال الشهرين الأوليين، يجب إعطاء الإيزونياميد والريفامبين لمدة كلية تعادل 9 أشهر. الجواب (B).

10. إن سوء الوظيفة الكبدية الناجمة عن الإيزونيازيد نادرة الحدوث عند المرضى بعمر أقل من 20 عاماً. ولكن إجراء اختبارات الكبدية ينصح بها عند المرضى الشباب الذين يتناولون الريفامبين، الأفراد المقيمين بالمنزل وبتماس صميمي مع المرضى المصابين بالسل الفعال، خاصة الأطفال. تحدث متلازمة شبيهة بالأنفلونزا نتيجة إعطاء جرعة عالية متقطعة من الريفامبين. الجواب (D).

11. تظهر المقاومة بسرعة عندما يستعمل الريفامبين كدواء وحيد في معالجة الأخماج الجرثومية وهو ذو فعالية وقائية ويستعمل كبديل عن الإيزونيازيد للوقاية من السل. ولكن عندما يستعمل الريفامبين في معالجة حملة المكورات السحائية، فإن 10٪ من الحملة المعالجين قد يحملون متعضيات مقاومة على الريفامبين. الجواب (D).

12. إن السمية العينية الناجمة عن الإيتامبتول معتمدة على الجرعة وهي عادة عكوسة عند توقف استعمال الدواء. إن إعطاء التيامين لا يقي من ذلك. فحص القدرة البصرية بشكل دوري ينصح به خلال المعالجة. يعتبر الإيتامبتول مضاد استطباب عند الأطفال الصغار الذين من الصعوبة تقييم القدرة البصرية لديهم، والقدرة على تمييز اللون الأخضر. الأحمر. الجواب (C).

13. بامتلاكه نصف عمر حيوي إطراحي طويل (3–4 أيام). فإن الإعطاء الأسبوعي للازيتروميسن تبين أنه يعادل الإعطاء اليومي للكلاريثروميسن عندما يستعمل للوقاية ضد المتفطرات الطيرية المركبة. عند مرضى الإيدز. الجواب (A).

14. من التأثيرات غير المرغوبة الأكثر شيوعاً للبيرازيناميد هو الآلام المفصلية المتعددة. يسبب الدواء بشكل ثابت فرط حمض البول في الدم. ولكن ليس هذا السبب في التردد بالمعالجة به على الرغم من الدواء قد يحرض على التهاب مفاصل نقرسي حاد عند الأشخاص المستعدين. الجواب (B).

15. إن السمية الأذنية من الخصائص المميزة للأمينوغلوكوزيدات. والعديد من السلالات المتفطرات المقاومة على العديد من الأدوية لا تزال تتحسس على الاميكاسين. ولا يوجد هناك مقاومة متصالبة مع الستريتوميسن. على الرغم من إمكانية إحداث PAS لاضطراب التوازن ولكنه لا يسبب نقص سمع. الجواب (A).

16. في حال المقاومة المعروفة عل الإيزونيازيد (أو المرضى الذين لا يتحملون الدواء). فيشمل النظام العلاجي الموصى به الحالي مراقبة المعالجة مباشرة (DOT) بالريفامبين مع الإيتامبتول مع البيرازنياميد لمدة 18 شهراً (<12 شهر بعد إثبات سلبية فحص القشع).

17. السل المقاوم للعديد من الأدوية (MDR-TB) يعرف على أنه مقاوم لاثنين أو أكثر من الأدوية. تشمل عوامل الخطورة الإقامة في منطقة مقاومة أكثر من 4٪ تجاه الإيزونيازيد، الهجرة الحديثة من آسيا أو أمريكا اللاتينية، وقصة معالجة سلبية بدون الريفامبين.

18. في حال المقاومة لكل من الإيزونياميد والريفامبين، فالأنظمة البدئية لا تزال تشمل كلا الدوائين مع الإيتامبتول والبيرازنياميد والستريتوميسن (أو دواء آخر من الأمينوغليكوزيد)، والفلوروكينولونات. يجب أن تشمل المعالجة المستمرة على الأقل ثلاثة أدوية تبدي فعاليتها في الزجاج ضد السلالات المسببة للإنتان. إن المدة العلاجية المناسبة لم تثبت.

المهارة الحفظية: اختلافات النمط الجيني في الاستقلاب الدوائي
(انظر الفصل 4)

الأنزيم	الدواء	النتائج السريرية
ألدهيد ديهيدروجيناز	Ethanol	توهج وجهي، أعراض قلبية وعائية عند الآسيويين ذوي الفعالية الأنزيمية المنخفضة
N- أستيل ترانسفيراز	Isoniazid	ازدياد الجرعة المطلوبة عند ذوي الأستلة السريعة، ازدياد الاعتلال العصبي المحيطي عند ذوي الأستلة البطيئة.
N- أستيل ترانسفيراز	Hydralazine Procainamide	يزيد خطورة المتلازمة الشبيهة بالذأب عند ذوي الأستلة البطيئة، ويزيد من احتمال السمية القلبية بالبروكائين أميد عند ذوي الأستلة السريعة
كولين استراز الكاذبة	Succinylcholine	العوز قد يؤدي لإطالة مدة توقف التنفس

على الرغم من أنه غير موصوف في النص، فإن التعدد الشكلي الجيني يحدث في أنماط السيتوكروم P450. إن الاختلافات في أنماط الـ CYP2D6 مسؤولة عن الاستجابة المفرطة تجاه الكودئين والدوكستروميتورفان، وقد تكون الاختلافات في CYP2CPمسؤولة عن الحساسية غير العادية تجاه التأثيرات المضادة للتخثر للوارفارين.

الأدوية المضادة للفطور 48

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آليات تأثير الأدوية الرئيسة المستعملة في الأخماج الفطرية.
- وصف الاستعمالات السريرية والحرائك الفارماكولوجية للأمفوترسين B، فلوستيوزين، فلوكنازول، ايتراكنازول، كيتوكونازول كريزوفولفين والتيرافينادين.
- تحديد التأثيرات السمية الرئيسة للأدوية المضادة للفطور.
- تحديد مضادات الفطور الرئيسة الموضعية التطبيق.

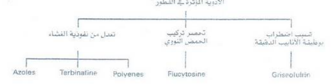
المفاهيم

من الصعوبة معالجة الأخماج الفطرية، خاصة عند مرضى نقص المناعة أو قلة العدلات. إن الغالبية من الفطور مقاومة للأدوية التقليدية المضادة للأحياء الدقيقة، ويتوفر فقط بضع أدوية لمعالجة الأمراض الفطرية الجهازية. الأمفوترسين B والـ Azoles (فلوكونازول، ايتراكونازول، كيتوكانازول) تفيد في الأخماج الجهازية وهي ذات سمية اصطفائية للفطور بسبب تداخلها مع الارغوسترول أو تثبيط تركيبه. الأرغوستيرول هو ستيرول نوعي في غشاء الخلية الفطري، بينما الستيرول المسيطر في الخلية البشرية هو الكولسترول.

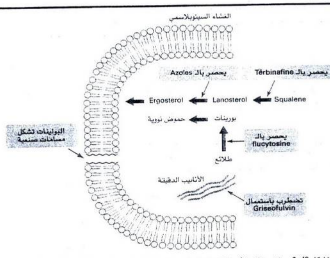
أدوية الأخماج الفطرية الجهازية (الشكل 48-1)

A. AmphotericinB:

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** الأمفوترسين B هو من الصادات البولينية تتشابه مع النيستاتين. امتصاصه قليل من السبيل الهضمي، ويوصف عادة من طريق الوريد كمعلق غرواني، وفي بعض الحالات كمستحضر دسم. يتوزع الدواء بشكل واسع إلى كل الأنسجة ما عدا الجملة العصبية المركزية. يطرح بشكل رئيس ببطء عن طريق الاستقلاب الكبدي، نصف عمره حوالي 2 أسبوع. جزء قليل من الدواء يطرح بالبول، من الضروري تعديل الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية الشديدة. الأمفوترسين غير قابل للتحال.
2. **آلية التأثير:** تنجم فعالية الأمفوترسين B المبيدة للفطور من تأثيراته على النفوذية والنقل في أغشية الفطور. البولينات Polyenes هي جزيئات محبة للماء ومحبة للدسم معاً لذلك فهي amphipathic. ترتبط مع الـ ergosterol، وهو سيترول نوعي في أغشية الخلية الفطرية وتشكل مسامات اصطناعية (شكل 48-2). تحدث المقاومة عن طريق نقص مستوى. أو تبديل بنيوي. في الأرغوستيرول الغشائي.
3. **الاستعمالات السريرية:** إن الأمفوترسين B هو الدواء الأكثر أهمية المتوفر لمعالجة الفطور الجهازية وغالباً ما يستعمل في أنظمة المعالجة البدئية قبل المعالجة بأحد مركبات الأزول. يمتلك طيف واسع كمضاد للفطور ويبقى الدواء المفضل لغالبية الأخماج الفطرية الجهازية الناجمة عن *الرشاشيات، المبيضات البيض، المستخفيات* والنوسجات والعفن (mucor). يعطى الأمفوترسين B عادة تسريباً وريدياً بطيئاً.



الشكل 48-1: مجموعات الأدوية المضادة للفطور المناقشة في هذا الفصل



الشكل 48–2: مواضع تأثير الأدوية المضادة للفطور. يظهر الغشاء السيتوبلاسمي الخلوي لخلية فطرية نموذجية. وبسبب أن الأرغوستيرول لا يتدخل بتركيب الأغشية الخلوية عند الثدييات، فإن السمية الاصطفائية الهامة يمكن تحقيقها بأدوية الآزول.

ولكن يعطى داخل القناة الشوكية في حال التهاب السحايا الفطري، على الرغم من خطورته.

4. **السمية:**

a. **لها علاقة بالتسريب:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة المرتبطة بالتسريب الوريدي حدوث حمى، عرواءات، تشنج عضلي، إقياء، صدمة تشبه هبوط ضغط الدم. يمكن التخفيف من هذه التأثيرات من خلال إعطاءه تسريباً وريدياً بطيئاً، وقبل المعالجة به يعطى مضادات الهيستامين، خافضات الحرارة والميبريدين أو الستروئيدات القشرية السكرية.

b. **المحددة بالجرعة:** ينقص الأمفوترسين B نسبة الرشح الكبي ويسبب احمضاض أنبوبي كلوي مع خسارة المغنزيوم والبوتاسيوم. قد ينجم فقر الدم عن نقص تشكل الأرثيروبيوتين الكلوي. على الرغم من مشاركة السائل الفيزيونوجي بالتسريب الوريدي قد ينقص من الأذية الكلوية، ولكن التأثيرات السمية الكلوية للدواء محددة بالجرعة. إنقاص الجرعة (يخفض من سمية الدواء) في بعض الأخماج عند يستعمل الأمفوترسين B مشاركة مع الفلوسيتوزين. إن المستحضرات ذات الجسيم الشحمي من الأمفوترسين B تمتلك تأثيرات سمية كلوية اقل، من المحتمل أن يكون ذلك ناجم عن نقص ارتباط الدواء مع الخلايا الكلوية.

c. **السمية العصبية:** قد يسبب حقن الدواء داخل القناة الشوكية حدوث اختلاجات وأذية عصبية.

B. Flucytosine (5. فلوروستيوزين = 5-FC):

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** إن 5-FC هو مضاد لاستقلاب البيريميدين يتشابه مع 5. فلورويوراسيل المضاد للسرطان. وهو فعال من طريق الفم ويتوزع في غالبية أنسجة الجسم: بما فيها الجملة العصبية المركزية. يطرح الدواء في البول دون تبدل، ويجب إنقاص جرعته عند مرضى قصور الكلية.
2. **آلية التأثير:** يتراكم الفلوسيتوزين في الخلايا الفطرية بتأثيره على Permease الغشائي وتحويله للسيتوزين deaminase إلى 5-FU المثبط لـ Thymdylate synthase (شكل 48–2). يمتلك سمية اصطفائية لأن خلايا الثدييات تمتلك مستويات قليلة من Permease وdeaminase. تحدث المقاومة تجاهه بسرعة وتشمل نقص فعالية Permeasses وdeaminases الفطرية. إن مشاركة ال 5FC مع الأمفوترسين B ينقص من ظهور المقاومة وقد يعطى تأثيرات تساندية مضادة للفطور.
3. **الاستعمال السريري:** إن طيف تأثير 5FC ضيق، واستعاله السريري محدود في المعالجة، يشرك مع الأمفوترسين B لمعالجة الأخماج الناجمة عن *المستخفيات* وأخماج المبيضات الجهازية.

4. **السمية:** إن وجود مستويات بلاسمية عالية لفترة طويلة من الفلوسيتوزين يسبب تثبيط نقي عظام عكوس، تساقط أشعار وسوء وظيفة كبدية.

C. مضادات الفطور الآزولية (Azole):

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** تشمل مركبات الآزول المستعملة ضد الفطور الجهازية. **fluconazole, ketoconazole** **itraconazcle,** و**variconazole**. الجاهزية الحيوية متباينة (تتطلب وجود حموضة معدية طبيعية). إن الفلوكانازول والفوركونازول أكثرها امتصاصاً عن طريق الفم من بقية مركبات الآزول. تتوزع هذه الأدوية في غالبية الأنسجة. ما عدا الفلوكانازول، المستويات الدوائية تكون قليلة في الجملة العصبية المركزية. يعتبر الاستقلاب الكبدي مسؤولاً عن إطراح الكيتوكانازول والايتراكونازول وفوركونازول. يطرح الفلوكانازول عن طريق الكليتين، بشكل كبير دون تبدل.
2. **آلية التأثير:** تتدخل مركبات الآزول مع نفوذية غشاء الخلية الفطري من خلال تثبيط تركيب الأرغوستيرول، تؤثر هذه الأدوية على مرحلة الـ lanosterol demethylation ـ 14-α التي تتقوض بالسيتوكروم P450. وبازدياد استعمال مضادات الفطور الآزولية، خاصة لفترات طويلة للوقاية لدى المرضى المثبطي المناعة ومرضى نقص العدلات، فقد حدثت المقاومة التي من المحتمل أن تكون ناجمة عن تبدلات في حساسية الأنزيمات الهدف.
3. **الاستعمالات السريرية:**

a. **Ketoconazole:** يمتلك طيف ضيق كمضاد فطر ويعتبر دواء احتياطي للأخماج الجهازية الناجمة عن أنواع معينة من الفطور مثل البرعميات الفطار الكرواني والنوسجات. استعمل الكيتوكونازول بشكل شائع في داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن وهو فعال عندما يعطي فموياً ضد الفطور الجلدية.

b. **Fluconazole:** هو الدواء المفضل في داء المبيضات المريئي والفموي البلعومي ومن أجل غالبية الأخماج الناجمة عن الفطار الكرواني. إن جرعة فموية وحيدة تستأصل داء المبيضات المهبلي. وهو الآن الدواء المفضل في الوقاية البدئية والثانوية ضد التهاب السحايا بالمستخفيات، ودواء بديل عن الدواء المفضل (بالأمفوترسين B). في معالجة المرض الفعال الناجم عن فطار *المستخفيات النيوفورمانية*. ويعادل هذا الدواء فعالية الأمفوترسين B في معالجة داء المبيضات الدموي (Candidemia).

c. **Itraconazole:** يعتبر هذا المركب الآزولي هو الدواء المفضل الآن لمعالجة الأخماج الانتهازية الناجمة عن الفطور البرعمية والشمرية المبوغة ومن أجل الفطار البرعمي الصبغي الجلدي. ويعتبر الايتراكونازول الدواء البديل في معالجة الأخماج الناجمة عن الرشاشيات والفطار الكرواني، داء المستخفيات والنوسجات. في داء المبيضات المريئي يعتبر هذا الدواء فعالاً ضد بعض السلالات المقاومة على الفانكونازول والايتراكونازول فعال أيضاً ضد الفطور الجلدية.

d. **Voriconazole:** هو مركب جديد من الآزول مع طيف واسع كمضاد للفطور أكثر من الإيتراكونازول ويعتبر الايتراكونازول فعّالاً ضد الفطور الجلدية.

4. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة لمركبات الآزول: إقياء، إسهال، اندفاعات، أحياناً سمية كبدية (خاصة عند مرضى المصابين بمرض كبدي سابق). يثبط الكيتوكونازول أنزيمات السيتوكروم P450 الكبدية وقد يزيد المستويات البلاسمية للأدوية الأخرى مثل مضادات التخثر، سيكلوسبورين، موانع الحمل الفموية، والفينيتوئين. إن تثبط الاستقلاب الدوائي هذا مسؤول عن السمية القلبية المهددة للحياة عندما يستعمل Cispride بشكل متوافق مع الكيتوكونازول. يتداخل تثبط أنزيمات السيتوكروم P450 بالكيتوكونازول مع تركيب الستروئيدات الكظرية والقندية وقد تؤدي لحدوث التثدي، اضطراب الدورة الطمثية، والعقم. الدواء الأزوتي الجديد يبدو أنه أكثر اصطفائياً كمثبط للسيتوكروم P450 الفطري. على الرغم من أنها أقل من الكيتوكونازول في إحداثها اضطرابات غدية، ولكنها نتيجة تأثيراتها المثبطة للأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدواء الكبدية أدت لحدوث تداخلات دوائية.

مهارة حفظية: مثبطات السيتوكروم P450
(انظر الفصل 4 و61)

يمتلك الكيتوكونازول سمعة سيئة فيما يتعلق بتداخلاته الدوائية العديدة الناجمة عن تثبيطه للسيتوكروم P450 المسؤول عن استقلاب الدواء.

1. كم يمكنك أن تحدد من الأدوية التى يتم استقلابها بمثل هذه الأنزيمات التى تثبط بالكيتوكونازول؟
2. كم هو عدد الأدوية التى يمكنك تذكرها والتى تمتلك القدرة على تثبيط السيتوكروم P450 الكبدى؟
جواب المهارة الحفظية موجود في آخر هذا القسم.

الأدوية الجهازية المستعملة في الأخماج الفطرية السطحية

A. Griseofulvin:

1. **الحرائك الفارماكولوجية:** يعتمد الامتصاص الهضمي للغريز وفولفين على حالة الدواء الفيزيائية. مستحضرات دقيقة الحجم والتي تكون ذات جزيئات أو بلورات دقيقة ناعمة تمتص بفعالية أكبر. وتساعد في ذلك تناولها مع طعام غني بالدسم. يتوزع الدواء في الطبقة المتقرنة من البشرة، حيث ترتبط مع الكيراتين. الإطراح الصفراوي هو المسؤول عن إطراحها.
2. **آلية التأثير:** يتدخل الغريزوفولفين بوظيفة الأنابيب الدقيقة للفطور الجلدية (الشكل 48-2) وربما أيضاً يثبط تركيب وبلمرة الحموض النووية. تلتقط الفطور الجلدية الدواء بآلية معتمدة على الطاقة، وقد تحدث المقاومة عن طريق نقص هذا النقل.
3. **الاستعمالات السريرية والسمية:** يستطب إعطاء الدواء للأخماج الفطرية الجلدية الشديدة التي تصيب الجلد، الأشعار، والأظافر. تشمل التأثيرات غير المرغوبة صداع، تخليط ذهني، تخريش هضمي، حساسية للضياء، وتبدلات في وظيفة الكبد. قد يعزز الدواء من استقلاب الكومارين فيؤدي لتناقص التأثير المضاد للتخثر.

B. Terbinafine:

1. **آلية التأثير:** يثبط الـ Terbinafine الأنزيم الفطري Squalenc epoxidasc. ويسبب تراكم الـ Squalenc إلى مستوياته السمية، التي يمكن أن تتداخل مع تركيب الأرغوسيترول. إن Terbinafine هو مبيد فطري.
2. **الاستعمالات السريرية والسمية:** بشكل مشابه للغريزوفولفين، فإنه Terbinafine يتراكم في الكيراتين، ولكنه أكثر فعالية من الغريزوفولفين في الفطور التي تصيب الأظافر. تشمل تأثيراته غير المرغوبة عدم راحة هضمية، اندفاعات، صداع، واضطراب التذوق. لا يثبط Terbinafine السيتوكروم P450.

C. Azoles:

1. **الجرعة المتقطعة (النبضية) Pulse dosing:** تمتلك مركبات الأزول الثلاث المستعملة في الأخماج الفطرية الجهازية فعالية ضد الفطور الجلدية. إن الجرعة المتقطعة أو النبضية من الإيتراكونازول تكون فعالة في الفطور الظفرية بشكل يعادل الجرعة المتواصلة، ذلك لأن الدواء يستمر في الأظافر لعدة أشهر. نموذجياً، فإن المعالجة لمدة أسبوع واحد ثم يوقف الدواء لمدة ثلاثة أسابيع. تشمل ميزات الجرعة المتقطعة نسبة حدوث أقل للتأثيرات الجانبية وتوفير كبير في تكلفة المعالجة. قد يطبق مثل هذا النظام من الجرعة في الفلوكانازول والـ Terbinafine.

الأدوية الموضعية المستعملة في الأخماج الفطرية السطحية

يستعمل عدد من الأدوية المضادة للفطور موضعياً في الأخماج الفطرية السطحية الناجمة عن المبيضات البيض والفطور الجلدية. **Nystatin** هو مضاد حيوي من البولينات (يشبه الأمفوترسين B) يخرب الأغشية الفطرية بارتباطه مع الأرغوستيرول. يستعمل النيستاتين عموماً بشكل موضعي لتثبيط الأخماج الموضعية بالمبيضات وقد استعمل فموياً لاستئصال الفطور من السبيل الهضمي عند المرضى ذوي آليات الدفاع المضعفة. تضم الأدوية المضادة للفطور الأخرى الموضعية مركبات الأزول **miconazole** و**clotrimazole** والمركبات غير آزولية **tolnaftate, haloprogin** و**undecylenin aeid**.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، والعوامل الأخرى والهامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	عوامل أخرى هامة
أدوية الفطور الجهازية Polyenes	AmphotericinB	
Azoles	Ketoconazole	Fluconazole, ltraconazole, voriconazole
Pyrimidine	Flucytosine	
الأدوية الجهازية من أجل الفطور السطحية	Griseofulvin	Terbinafine, ketoconazole flaconazale ltraconazole
الأدوية موضعية التأثير	Nystatin	Miconazole, clotrimazole, tolnaftate

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو متممات العبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. التداخل الكيميائي بين هذا الدواء ومركبات الغشاء الخلوي ينجم عنه تشكل مسامات بواسطة مجموعات محبة للماء موجودة في الجزيئة الدوائية.
   (A) Dactinomycin (B) Greofulvin
   (C) Fluconazale (D) Nystalin
   (E) Terbinafine

2. أي من العبارات التالية حول الـ Fluconazole أكثر صحة؟
   (A) ذو فعالية شديدة في معالجة داء الرشاشيات
   (B) لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي
   (C) جاهزيته الحيوية الفموية أقل من الكيتوكونازول
   (D) يثبط نزع الميثيل من الـ Lanosterol
   (E) هو مثبط قوي للأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدواء

العبارات (3-6): امرأة عمرها 20 عاماً مصابة بابيضاض دم خضعت لمعالجة كيميائية وريدية بإعطاء أدوية مضادة للتشؤ الورمي. ظهر لديها خلال المعالجة خمج جهازي ناجم عن عوامل انتهازية. لا يوجد احمرار أو وذمة مكان إدخال القثطار. لوحظ مفرزات بيضاء مهبلية. بعد أخذ عينات مناسبة للزرع، بدأ بمعالجة تجريبية بالصادات بالجنتاميسين، نافيسلين والتيكارسيلين عن طريق الوريد. استمرار هذا العلاج 72 ساعة، خلال ذلك الزمن لم تتحسن حالة المريضة بشكل ملحوظ، كان لديها ألم بالحنجرة ولويحات بيضاء ظهرت في البلعوم. في اليوم الرابع لم تبد الزروع أي نمو جرثومي، ولكن زرع الدم والبول أظهر نمو *المبيضات والبيض*.

3. في هذه المرحلة، فإن العمل المفضل هو
   (A) متابعة العلاج بالصادات الحالية وإعطاء الفلوسيتوزين
   (B) إيقاف الصادات الحالية والبدء بالكيتوكونازول
   (C) استمرار بالصادات الحالية والبدء بالأمفوترسين B
   (D) استمرار الصادات الحالية والبدء بالغريزوفولفين
   (E) إيقاف الصادات الحالية والبدء الأمفوترسين B

4. إذا أعطيت الأمفوترسين، فالمريضة يجب أن تعطى قبلها
   (A) Dipheyhydramne (B) Ibuprofen
   (C) Prednisone (D) أي من الأدوية أعلاه أو جميعها
   (E) ليس أي مما ذكر أعلاه

5. إن السمية المحددة بالجرعة للأمفوترسين B هي:
   (A) تثبيط نقي العظام (B) تأثيرات غير مرغوبة مرتبط بالتسريب
   (C) حماض أنبوبي كلوي (D) هبوط ضغط شرياني
   (E) التهاب كبدي

6. إن الخمج الانتهازي بالمبيضات البيض عن هذه المريضة يمكن الوقاية منه بإعطاء:
   (A) Fluconazale (B) Ltraconazole
   (C) Ketoconazale (D) Nystatin
   (E) ليس كل ما ذكر أعلاه

العبارات (7-8): رجل أفرو - أمريكان يعيش في الشاطئ الشرقي، نقل عمله إلى كاليفورنيا منذ ستة أشهر. عند عودته اشتكى من أعراض شبيهة بالأنفلونزا مع حمى وسعال. وكان لديه عقد ممضة حمراء في الظنبوب. اعتقد طبيبه بأن هذه الأعراض ناجمة عن داء القطار الكرواني، أصيب بها حين إقامته في كاليفورنيا.

7. يجب أن يعالج المريض فوراً بـ:
   (A) ليس أي من الأدوية الآتية
   (B) AmphotericinB
   (C) Gnseofulvin

Ltraconazole (D)
Ketoconazole (E)

8. أي من التالي هو الدواء المفضل إذا عانى المريض من آفات رئوية مستمرة أو مستمرة ناجمة عن *أبواغ الفطار الكرواني*؟
(A) Amphotericin - B
(B) Fluconazale
(C) Ketoconazale
(D) Itraconazle
(E) Terbinafine

9. أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة داء المبيضات البيض المريئي إذا استعملت عن طريق الفم؟
(A) Amphotericin B
(B) Clotrimazole
(C) Fluconazale
(D) Griseofulvin
(E) Kefoconazole

10. أي من العبارات التالية حول الفلوسيتوزين أكثر صحة؟
(A) يتفعل بالـ deaminae السيتوزين الفطري
(B) لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي
(C) يثبط السيتوكروم 450
(D) يفيد في داء المبيضات المريئي
(E) يمتلك فعالية مضادة للفطور ذات طيف واسع

11. تحدث اضطرابات النظم القلبية عند يستعمل هذا الدواء لدى المرضى الذين يتناولون الـ Cisapride المحرض على الحركات الهضمية.
(A) Amlhotericin B
(B) Clotrimazale
(C) Griseofulvin
(D) Ketoconazole
(E) Voriconazole

12. أي من العبارات التالية حول الـ Terbinafine خاطئة؟
(A) فعاليتها محددة في الفطور الجلدية
(B) فعالة في الفطور التي تصيب الأظافر
(C) تثبط الـ Squalene epoxidase
(D) تستعمل موضعياً فقط
(E) قد يزيد الريفامبين من تصفيتها

13. أي من الأدوية التالية أكثر ملاءمة للاستعمال الفموي في معالجة داء المبيضات المهبلي؟
(A) Clotrimazale
(B) Grieofulvin
(C) Fluconazole
(D) Flucytosine
(E) Nystatin

14. فيما يتعلق بالإدخال الحديث للمستحضرات الشحمية للأمفوترسين B. أي من العبارات التالية صحيحة؟
(A) ألفة الأمفوترسين B تجاه هذه الشحميات أكثر من ألفتها تجاه الأرغوستيرول
(B) أقل ثمناً من الأمفوترسين التقليدي
(C) أكثر فعالية في الأخماج الفطرية لأنها تزيد الالتقاط النسيجي للأمفوترسين B
(D) قد تزيد من السمية القلوية للأمفوترسين B
(E) تمتلك فعالية مضادة للفطور ذات طيف أوسع من المستحضرات الاعتيادية للأمفوترسين B

توجيهات (العبارات 15-17): هذه القصة التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة. دون باختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر قسم الإجابات.

لقد تم البدء بالمعالجة الكيميائية لذكر عمره 29 عاماً مصاب بابيضاض نقوي حاد في المشفى. تطور لديه بعد ستة أيام حمى وسعال وألم بطني. وضع له قثطرة مركزية لمدة أسبوع، ولم يكن هناك تموج أو مضض في مكان القثطار. المريض كان لديه تقرحات مخاطية مؤلمة، تساقط أشعار ملحوظ وهام، وتعداد كرياته البيض كانت 200/ميكروليتر. الصدر والرئتين كانتا نيرتان، البطن لين وغير ممض. زرع الدم والبول تم إرسالهما إلى المخبر للزرع.

وأعطي معالجة مضادة للأحياء الدقيقة حقناً خلالياً لمدة (7 أيام). بعد يوم من ذلك، هبطت حرارة المريض ولكن الحمى ما لبثت أن عادت في اليوم التالي (اليوم 9). صورة الصدر كانت سلبية، تعداد الكريات البيض كانت 350/ميكروليتر، وكان كلاً من زرع الدم والبول سلبياً للعوامل الممرضة. أضاف الطبيب المقيم صاد حيوي آخر إلى النظام العلاجي ليغطي المقاومة الدوائية للمكورات العنقودية. في اليوم (11) لم تتناقص الحمى على الرغم من المعالجة بأدوية مضادة للجراثيم متعددة. في هذه المرحلة، توقع وجود داء المبيضات وبدء بالمعالجة الملاءمة. خلال الأسبوع التالي، تم زوال الحمى وتحسن نقص العدلات بالمعالجة بالأريثروبيوتين وال Sargramotism.

15. حيث لا يمكن تحديد الدخول البابي للعامل المحرض، يجب أن يعالج المريض تجريبياً لمدة (7 أيام) من أجل المتعضيات الدقيقة المعروفة بأنها تسبب أخماج جهازية عند مريض المشفى مع نقص العدلات. تشمل مثل هذه العوامل الممرضة الأنتروباكتريا، العصيات الزرق، والمكورات العنقودية. ما هو نظام الصادات الذي سوف يكون ملاءماً لتغطي مثل هذه المتعضيات الدقيقة؟
16. ما هي الأدوية التي يجب استعمالها لتغطي الأخماج الانتهازية الناجمة عن مقاومة المكورات العنقودية تجاه الدواء عند مريض نقص العدلات المقيم في المشفى؟
17. ما هي العوامل المضادة للفطور التي تستعمل في معالجة داء المبيضات عند مريض نقص العدلات؟

الأجوبة

1. الأدوية المضادة للفطور البولينية هي جزيئات محبة للماء وللدسم (amphipathic) تستطع أن تتفاعل مع الأرغوستيرول في غشاء الخلية الفطري لتشكل مسامات اصطناعية. في هذه البنى، فإن المجموعات المحبة للدسم في جزيئة الدواء تتوضع على الوجه الخارجي للمسام والأقسام المحبة للماء تتوضع على الوجه الداخلي. يشتق التأثير المبيد للفطور للأمفوترسين والنستاتين من هذا التداخل، الذي ينجم عنه تسرب المحتويات داخل الخلوية. الجواب (**D**).
2. الوحيد من مركبات الآزول التي تمتلك فعالية ضد الرشاشيات هو الإيتراكونازول والفوركونازول. إن الفلوكونازول هو الأفضل امتصاصاً من مجموعة الآزول بإعطاءه عن طريق الفم وهو الوحيد يعبر بثبات إلى السائل الدماغي الشوكي. يمتلك الفلوكونازول تأثيرات ضئيلة على السيتوكروم PP50 الكبدي. الجواب (**D**).
3. يجب إيقاف نظام المعالجة بالصادات بناءً على أرضية حالة المريض كونه لم يتحسن بعد (3) أيام من ذلك العلاج، الزروع كانت سلبية للجراثيم، اقترحت الصورة السريرية بأن المريض كان مصاباً بالأخماج بالمبيضات، وزرع الدم أثبت هذا الخمج الفطري. الجواب (**B**).
4. تشمل التأثيرات غير المرغوبة المرتبطة بتسريب الأمفوترسين B حدوث قشعريرة، حمى (متلازمة الاهتزاز والحرارة). تشنج عضلي، غثيان، صداع، وهبوط ضغط شرياني. تبدو خافضات الحرارة، مضادات الهيستامين والستروئيدات القشرية السكرية جميعها مساعدة. إن إعطاء الأمفوترسين B 1 ملغ جرعة اختبار تكون أحياناً مفيدة في تنبأ شدة حدوث السمية المرتبطة بالتسريب. الجواب (**D**).
5. السمية الكلوية محددة بالجرعة للأمفوترسين B. يعتبر فرط آزول الدم شائع الحدوث وأحياناً كافٍ لإجراء التحال للمريض. نقص نسبة الرشح الكبي بشكل عكوس، ولكن قد يحدث أذية غير عكوسة، تتجلى باحمضاض أنبوبي كلوي مع تنقص بوتاسيوم الدم ونقص المغنزيوم الدموي. الجواب (**C**).
6. في حالة الأخماج الانتهازية بالمبيضات عند مرضى ناقصي المناعة، لا توجد أدوية وقائية فعالة. الوقاية ضد الفطور الأخرى قد تكون فعالة في بعض الحالات، مثل تثبيط التهاب السحايا المستخفيات عند مرضى الإيدز باستعمال الفلوكونازول. ولكن استخدام مركبات الآزول قد يساهم في تطوير مقاومة فطرية. الجواب (**E**).
7. إن قصة السفر يمكن أن تكون هامة في تشخيص الداء الفطري. إذا كان لدى هذا المريض خمج فطري في الرئة، فإنه من المحتمل أن يكون ناجمة عن *أبواغ الفطار الكرواني*، المستوطنة في المناطق الجافة من غرب الولايات المتحدة الأمريكية، إن الأعراض الرئوية للإصابة بالفطار الكرواني تحدد نفسها ولا يوجد حاجة للمعالجة الدوائية عموماً. إن وجود العقد الحمراء الممضة على السطوح الباسطة علامة إنذار جيدة. الإحمرارية العقدية هي استجابة متأخرة من فرط التحسس تجاه المستضدات الفطرية. لا توجد متعضيات في الآفات، وهذا ليس علامة لانتشار المرض. الجواب (**A**).
8. في الأشكال المتطورة أو المنتشرة من الفطار الكرواني، قد يحتاج للمعالجة الدوائية بمضادات الفطور الجهازية. يوصى بالمعالجة بالأمفوترسين ولكن الفلوكونازول أصبح الآن هو الدواء المفضل. لاحظ ذلك أن خطورة الانتشار أكثر شدة عند العرق الأسود (10٪ نسبة الحدوث) وعند النساء الحوامل في الثلث الثالث من الحمل. الجواب (**B**).
9. لا يمتلك الغريزوفولفين فعالية ضد *المبيضات البيض* وهو ليس فعالاً في معالجة الأخماج الجهازية والسطحية

الفطرية المحدثة بتلك المتعضيات. لقد استعملت مستحضرات الكلوتريمازول، والنيستاتين بشكل شائع، ومستحضر مشابه من الأمفوترسين B أصبح الآن متوفراً لداء المبيضات المقاومة. إن غالبية مركبات الآزول فعالة في داء المبيضات المريئي. الجواب (**D**).

10. يتحول الفلوسيتوزين بواسطة السيتوزين deaminac الفطري إلى مضاد الاستقلاب فلوروبوراسيل، الذي يثبط الـ Thymidylate synthase يصل الفلوسيتوزين إلى السائل الدماغي الشوكي وقد استعمل مشاركة مع الأمفوترسين B في التهاب السحايا بالمستخفيات. يمتلك الدواء فعالية مضادة للفطور ذات طيف ضيق وليس فعالاً في داء المبيضات المريئي. الجواب (A).

11. تحدث السمية القلبية عندما يستعمل الكيتوكونازول لدى المرضى الذين يتناولون astemizale وterfenadine. أدى هذا التداخل الدوائي إلى سحب هذين الدوائيين غير المركنين المضادين للهيستامين من الـ USA. وقد ذكر نوع مشابه من التداخل الدوائي بين الكيتوكونازول وcisapride ناجم عن قدرة الكيتوكونازول على تثبيط الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن الاستقلاب الدوائي. الجواب (**D**).

12. يؤدي الـ Terbinafine بتأثيره المميز المثبط لـ Squalene epoxidase إلى تراكم الـ Squalene ووصوله المستويات السمية. وكمضاد فطري، يستعمل الـ Terbinafine عن طريق الفم وهو ذو فعالية عالية في الأخماج الفطرية الظفرية. يتم تصفيته من الجسم عن طريق الاستقلاب الكبدي الذي يزداد بشكل ملحوظ بالريفامبين. الجواب (**D**).

13. قد يستعمل الكلوتريمازول والبنستاتين موضعياً (ليس فموياً) في داء المبيضات المهبلي. وفعالية الكريزوفولفين محدودة في الأخماج الفطرية الجلدية. الفلوكونازول بجرعته الوحيدة عن طريق الفم هو عادة علاج فعال في داء المبيضات المهبلي. الجواب (**C**).

14. إن أذية الخلايا الأنبوبية البولية خلال المعالجة بالأمفوترسين B محددة بالجرعة. وقد أدى استعمال مستحضرات الجسيم الشحمي للأمفوترسين B إلى نقص تراكم الدواء في الأنسجة، بما فيها الكليتين. وبالنتيجة فقد تناقصت السمية الكلوية. وبعض المستحضرات الشحمية أيضاً تناقص فيها السمية المرتبطة بالتسريب. لا تمتلك المستحضرات الشحمية تأثير مضاد فطري واسع الطيف. وكلفتها اليومية تتراوح ما بين 10 ←40 مرة أكثر من كلفة الأمفوترسين B الاعتيادي. الجواب (**D**).

15. يحدث الخمج المكتسب بالمشافي بشكل شائع عند المرضى المصابين بنقص العدلات في المشفى ويعتبر سبباً رئيساً للموت. لدى ظهور علامة مبكرة للخمج، فيتوجب البدء بالمعالجة التجريبية بالصادات التي تؤمن تغطية ضد العوامل الجرثومية الفعالة. تشمل مثل هذه الأدوية imipenem-cilastatin (أو meropenem)، cefipime (جيل رابع من السيفالوسبورينات) أو بنسلينات واسع الطيف (مثل تيكارسيللين). مشاركة مع الأمينوغلوكوزيد. إذا كان الخمج ناجم عن المكورات العنقودية متوقع الحدوث، فيشمل النظام العلاجي فيها naficillin وvancomycin. لا تمتلك الأدوية المذكورة أعلاه فعالية ضد الفطور!

16. إن *العنقوديات البشروية والمذهبة* هي عوامل ممرضة شائعة تترافق مع الأخماج الناشئة من التسريب الوريدي. إن غالبية السلالات من هذه المتعضيات المسؤولة عن الخمج المكتسب بالمشافي هي مقاومة للميتاسيلين. لا يزال الفانكوميسين الدواء المفضل في معالجة MRSA وMRSE. إن الـ Quinupristin- dalfopristin عادة فعالة في المكورات العنقودية المقاومة على الفانكوميسين.

17. لم يحدد عامل جرثومي أو فطري. إن زوال الخمج بعد إعطاء المعالجة بالمضاد الفطري تقترح وجود خمج دموي *بالمبيضات البيض*، وهو عامل ممرض شائع لدى مرضى نقص العدلات. عادة يعطى الفلوكانازول وريدياً (لمدة 7) أيام. ثم يحول إلى المعالجة الفموية حتى عودة العدلات للطبيعي أو غياب أعراض وعلامات الإصابة بالمبيضات. إن الأمفوترسين B والفلوسيتوزين هو نظام علاجي بديل حالياً لتدبير داء المبيضات لدى مرضى نقص العدلات.

جواب المهارة الحفظية: مثبطات السيتوكروم P450

(انظر الفصل 4 و61)

1. من الأدوية الشائعة التى تخضع للاستقلاب بتوسط السيتوكروم P450 الذي يتثبط بالكيتوكونازول أو مركبات الآزول الأخرى تشمل Chlodiazopoxide، Cisapride، cyclosporine، didanosine، fluoxetine، loratidine، lovastatine، methedone، nifedipine، phenytoin، quinidine، theophyllin، verapamil، warfarin وzolpidem.
2. الأدوية الأخرى التى تثبط السيتوكروم P450 الكبدي تشمل الكلورامفينكول، السيمتدين، الكلاريثوميسين، دي سلفيرام، أرثيروميسين، إيثانول عصير الكريفون (يحتوي على Furanocoumarins). ايثيل استراديول، فلوكونازول، ايزونيازيد، ايتراكونازول، مثبطات MAO، فنيل بوتازول السيكوباربيتال.

49 الوقاية والمعالجة الكيميائية المضادة للفيروسات

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد الخطوات الرئيسة للتناسخ الفيروسي.
- وصف آليات التأثير والمقاومة للأدوية الرئيسية المضادة للحلأ.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية والتأثيرات السمية للأدوية المضادة للحلأ.
- وصف آليات التأثير والمقاومة للأدوية الرئيسة المضادة لفيروسات الروتا.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية والتأثيرات السمية للأدوية المضادة لفيروسات الروتا.
- تحديد الخصائص المضادة للفيروسات الهامة لـ amantadine ومثبطات neuraminidase والأنترفيرون والريبافيرين.

المفاهيم

يطال تأثير غالبية الأدوية المضادة للفيروسات المفيدة سريرياً تناسخ الفيروسات، إما بمرحلة تركيب الحمض النووي أو بمرحلة متأخرة من تركيب البروتين (الشكل 49-1). إن غالبية الأدوية المضادة لفيروسات الحلأية وفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) هي أدوية مضادة للاستقلاب وتتشابه بنيوياً مع المركبات الطبيعية. لكي تتداخل مع تركيب الحمض النووي الفيروسي أو تركيب البروتين بمرحلة متأخرة، يجب أن تخضع مضادات الاستقلاب هذه إلى التحول للأشكال الفعالة، والتي هي عادة مشتقات ثلاثية الفوسفات. مثال، يخضع دواء مثل **ZibZidovudine**

الشكل 49-1: الأماكن الرئيسة لتأثير الأدوية على التناسخ الفيروسي.

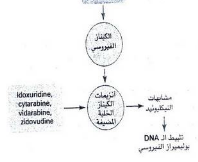
(AZT) لعملية الفسفرة من قبل أنزيمات كيناز خلية المضيف لتشكل مشابهات نيكليوتيدية تستطيع أن تثبط DNA بوليميراز (الشكل 49–2). تنجم السمية الاصطفائية بسبب أن أنزيمات DNA بوليميراز الفيروسية هي أكثر حساسية للتثبيط بمضادات الاستقلاب من أنزيمات بوليميراز الثدييات (المضيف). **Acyclovir** "الاسيكلوفير" هو ذو سمية اصطفائية أكثر من الأدوية التي تحتاج للفسفرة فقط بواسطة أنزيمات خلية المضيف. هذه السمية الاصطفائية الزائدة تنجم جزئياً عن الفسفرة الأولية للأسيكلوفير بواسطة تيميدين كيناز الفيروس الذي يكون غائباً في الخلايا غير المخموجة (شكل 49–2. الأعلى).

من أحد أهم الاتجاهات الحديثة في المعالجة الكيميائية للفيروسات هي المعالجة المشتركة. بشكل مشابه مع المعالجة الكيميائية للسرطان، حيث أن المعالجة بالمشاركات الدوائية تعطي تأثيراً أكبر وتقي أو تؤخر من المقاومة الطارئة. إن محدودية النجاح بالمعالجة بدواء واحد لمرض الإيدز (HIV) كان المحرض الرئيس للمشاركة الكيميائية العلاجية المضادة للفيروسات. إن المقاربة الدوائية الحديثة لخمج HIV هو بدء المعالجة بثلاثة أدوية. إذا أمكن قبل الأعراض. تشمل مثل هذه المشاركات عادة اثنان من مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس نيكلوزيد (NRTIs) إضافة إلى مثبط HIV بروتياز. في بعض الطرق العلاجية، تم استعمال مثبط أنزيم التناسخ المعكوس غير نيكلوزيد (NNRTIs) بدلاً من استعمال مثبط البروتياز. تشمل المعالجة الشديدة الفعالية المضادة للروتا فيروس (HAART) مشاركة علاجية يمكنها أن تبطء أو تعاكس التحميل الفيروسي الذي يحدث عادة في سياق تطور المرض. عند العديد من مرضى الإيدز، فإن HAART تبطء أو تعاكس التنافس في CD4 الخلايا وتنقص نسبة حدوث الأخماج الانتهازية.

الأدوية المضادة لفيروسات الحلأ

A. Acyclovir (Acycloguanosine):

1. **الآلية:** الأسيكلوفير هو مشابه للغوانوزين فعّال ضد فيروس الحلأ البسيط (HSV) والحماق. النطاقي (VZV). يتفعل الدواء ليشكل اسيكلوفير ثلاثي الفوسفات والتي هي عبارة عن ركيزة منافسة لل DNA بوليميراز. مسببة إنهاء السلسلة التي تتدخل في DNA الفيروسي. ولكن العديد من السلالات المقاومة من الحلأ البسيط (HSV) (سلالات TK^-) ينقصها أنزيم تيميدين كيناز المسؤول عن الفسفرة الأولية النوعية الفيروسية للأسيكلوفير. هذه السلالات تمتلك مقاومة متصالبة لـ ganciclovir, famciclovir و valacyclovir.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمكن أن يطبق الأسيكلوفير موضعياً، عن طريق الفم، وريدياً. يطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية ويجب إنقاص مقداره عند مرضى ضعف الوظيفة الكلوية.
3. **الاستعمالات السريرية والسمية:** يستعمل الأسيكلوفير فموياً لمعالجة الآفات الحلأية الجلدية المخاطية والتناسلية ويستعمل للوقاية عند مرضى الإيدز والمرضى ذوي المناعة المثبطة (هؤلاء الخاضعين لزرع الأعضاء). الدواء جيد التحمل عن طريق الفم ولكنه قد يسبب اضطرابات هضمية وصداع. الإعطاء الوريدي يستخدم للإنتان الحلأي الشديد (بما فيها التهاب الدماغ) وأخماج الوليد الحلأية. تشمل المظاهر السمية للإعطاء الوريدي للدواء هذيان، رجفان، اختلاجات، هبوط ضغط وسمية كلوية. لا يمتلك الأسيكلوفير سمية على نقي العظام.



الشكل 49–2: التأثيرات المضادة للفيروسات لمشابهات البورين والبيريميدين (بالأعلى) تستقلب أولاً بكيناز الفيروس حتى الوسط. يستقلب بعدها بكيناز الخلية الضيفة إلى مشابهات نيلكوتيد تستطيع تثبيط التناسخ البدني للفيروس.

4. **مشابهات الأسيكلوفير:** تمتلك العديد من العوامل المضادة للفيروسات الجديدة خصائص مشابهة للأسيكلوفير. **Famciclovir** هو طليعة دوائية يتحول إلى **Penciclovir** بالاستقلاب بالعبور الأولي في الكبد. إن استعماله عن طريق الفم لمعالجة الحلأ التناسلي والحلأ النطاقي جيد التحمل ويمتلك حرائك فارماكولوجية مشابهة للأسيكلوفير. يخضع أيضاً **Penciclovir** للتفعيل بواسطة تيميدين كيناز الفيروس، وإن الشكل الثلاثي الفوسفات يثبط DNA البولي ميراز ولكنه لا ينهي السلسة. Valacyclovir يتحول إلى الأسيكلوفير بالاستقلاب الكبدي بعد إعطاء الفموي ويصل لتراكيز بلاسمية أعلى 3-5 مرات من الأسيكلوفير وغير ذلك فهو مطابق للأسيكلوفير. لا تمتلك مشابهات الأسيكلوفير فعالية ضد سلاسلات TK^- للحلأ البسيط.

B. Foscarnet

1. **الآلية:** هو مشتق فوسفوري (Phosphonoformate) لا يحتاج إلى فسفرة من أجل فعاليته المضادة للفيروسات. فهو ليس مضاد للاستقلاب. يثبط الـ Foscarnet الـ RNA بوليميراز وDNA بوليميراز. وأنزيم التناسخ المعكوس لـ HIV. تنجم المقاومة تجاهه نتيجة طفرات في DNA بوليميراز المورثة.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يعطى الـ Foscarnet عن طريق الوريد ويخترق الأنسجة بشكل جيد بما فيها الجملة العصبية المركزية. قد يترسب ما يقارب ثلث الدواء في العظام. يخضع الدواء للإطراح البولي وهو ذو علامة مباشرة مع تصفية الكرياتينين.
3. **الاستعمالات السريرية والسمية:** يستعمل الدواء للوقاية والعلاج في الأخماج بالحمة المضخمة للخلايا (CMV) (بما فيها التهاب الشبكية بالـ CMV). ويمتلك فعالية ضد السلاسلات المقاومة على الـ ganciclovir (جدول 49-1). يثبط الـ Foscarnet الـ DNA بوليميراز الحلأي في السلاسلات المقاومة على الأسيكلوفير والتي ينقصها أنزيم تيميدين كيناز وقد يثبط هذا الدواء أيضاً الأخماج الحلأية المقاومة عند مرضى الإيدز. تشمل التأثيرات السمية: السمية الكلوية (30٪ نسبة حدوثها) مع اضطراب توازن الشوارد (خاصة هبوط كلس الدم). تقرحات تناسلية بولية وتأثيرات عصبية مركزية (صداع، إهلاسات واختلاجات).

C. Ganciclovir:

1. **الآلية:** هو مشتق غوانين، يتعرض للفسفرة الثلاثية ليشكل نيكلوتيد قادر على تثبيط DNA بوليميراز في CMV وHSV ولكنها لا تنهي السلسلة. يتم تحضير المرحلة الأولى من الفسفرة بواسطة أنزيمات الفيروس النوعية في كلاً من الخلايا المخموجة بالـ CMV وHSV. تشمل آليات المقاومة لـ CMV تبدل في DNA بوليميراز وطفرات في المورثة التي تحمل الشيفرة المسؤولة عن تفعيل الفوسفوترانسفيراز الفيروس. كذلك فإن سلالات HVS التي ينقصها أنزيم التيميدين كيناز أيضاً مقاومة لـ Ganciclovir.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يعطى Ganciclover عادة عن طريق الوريد وينفذ بشكل جيد لداخل الأنسجة بما فيها العين والجملة العصبية المركزية. على الرغم من أن الجاهزية الحيوية للدواء أقل من 10٪، فإن المستحضر الفموي متوفر المحافظة.
3. **الاستعمالات السريرية والسمية:** يستعمل Ganciclovir للوقاية والمعالجة في التهاب الشبكية بالحمة المضخمة للخلايا (CMV) والأخماج الأخرى الناجمة عن CMV. تشمل تأثيراته السمية الجهازية نقص الكريات البيض ونقص الصفيحات والتهاب المخاطيات، سوء وظيفة الكبد والاختلاجات. قد يسبب الدواء نقص عدلات شديد عندما يستعمل مع Zidovudine والعوامل الأخرى المثبطة لنقي العظام.

الجدول 49-1: الاستعمالات الرئيسية للأدوية المضادة للفيروسات.

نوع الفيروس	الأدوية أو النظام العلاجي المختار	الأدوية أو النظام العلاجي البديلة
CMV	Ganciclovir	Foscarnet, cidofovir
HBV, HCV	Interferon alfa- 2b	lamivudine (مشاركة)
HSV	Acyclovir	Foscarnet, Ganciclovir
		Cidofovir, vidara bine
HIV	مثبطان من الأنزيمات التناسخ المعكوس نيكلوتيد + مثبط بروتياز	اثنان من مثبطات أنزيمات التناسخ المعكوس نيكلوتيد + واحد من مثبط أنزيم التناسخ غير نيكلوتيد
Influenzon-A	Amantadine	Rimantadine
Influenza A.B	Oseltamivir	Zanamivir
RSV	Ribavirin	
VZV	Acyclovir	Foscarnet

D. Cidofovir:

1. **الآلية والحرائك الفارماكولوجية:** يتم تفعيل Cidofovir بشكل مقتصر على كيناز خلايا المضيف، ويثبط بواسطة DNA بوليميراز للفيروسات HSV، CMV الأدينوفيروس والفيروسات الحليمومية. وتحدث المقاومة تجاه الدواء نتيجة طفرات في مورثة الـ DNA بوليميراز. استعمل هذا الدواء عن طريق الوريد وتطبيق موضعي وحقن داخل الزجاجي. يخضع الدواء للإطراح البولي بشكل نسبي لتصفية الكرياتنين.
2. **الاستعمالات السريرية والسمية:** يؤثر الـ Cidfovir في التهاب شبكية العين بالـ CMV. وقد يكون ذو قيمة في أخماج الحلأ البسيط الجلدية المخاطية، وتشمل الفيروسات المقاومة على الأسيكلوفير والثآليل التناسلية. والسمية الكلوية هي السمية الرئيسة المرتبطة بالجرعة.

E. أدوية أخرى مضادة لحلأ البسيط:

1. **Vidarabine:** من مشابهات الأدنين ويمتلك فعالية تجاه HSV وVZV وCMV. استعمالاته للأخماج الجهازية محدودة نتيجة لاستقلابه التعطيلي السريع وكذلك لسميته الشديد الملحوظة. يستعمل الدواء عن طريق الوريد في الإنتانات الشديدة بالـ HSV بما فيها تلك المقاومة على الأسيكلوفير ويقي أيضاً من انتشار الحماق عند المرضى مثبطي المناعة. يطبق الفيدارابين موضعياً في التهاب القرنية الحلأي. ولكنه لا يؤثر على الآفات التناسلية. تشمل تاثيراته السمية التالية لاستعماله الجهازي تخريش هضمي، تشوش حسي، رجفان، اختلاجات وسوء وظيفة الكبد. وهو مشوه عند الحيوانات.
2. **Sorivudine:** هو مشابه للبيريميدين ذو فعالية مضادة للـ HSV-1 وVZV، وEBV. هذا الدواء ذو فعالية أقوى 1000 مرة من الأسيكلوفير ضد سلالات HSV. ولكن السلالات التي ينقصها التيميدين تكون مقاومة على Sorivudive.
3. **trifluridine وIdoxuridine:** تستعمل هذه المشابهات البيريميدينية موضعياً لمعالجة التهاب القرنية الحلأي. وهي سامة جداً عند استعمالها جهازياً.
4. **fomivirsen:** هو anti sense ناقص النيكليوتيد يرتبط مع mRNA لفيروس المضخم للخلايا فيثبط المراحل الباكرة لتركيب البروتين. يحقن الدواء داخل الزجاجي لمعالجة التهاب الشبكية بالحمة المضخمة للخلايا (CMV).

العوامل المضادة للـ HLV: مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس النيكليوزايد (NRTs)

A. Zidovudine (ZOV):

1. **الآليات:** سمي سابقاً بالـ Azidothymidine (AZT). وهو نيكليوزايد يحتاج للفسفرة من قبل كيناز الخلية المضيفة ليشكل مشابه نيكليوتيدي يثبط أنزيم التناسخ المعكوس لكلاً من HLV-1 وHLV-2 ويسبب إنهاء سلسلة DNA الفيروسي. المقاومة شائعة عند المرضى المصابين بخمج الإيدز المتقدم. وهي ناجمة عن طفرات في مواضع عديدة على المورثة POL التي تُرمِّز العديد من البروتينات، بما فيها أنزيم التناسخ المعكوس.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** الـ ZDV فعال عن طريق الفم (جاهزيته الحيوية 60%) ويتوزع إلى غالبية الأنسجة بما فيها الجملة العصبية المركزية. يطرح الدواء عن طريق الاستقلاب الكبدي إلى الغلوكورونيد وبالإطراح البولي. إنقاص جرعته ضروري عند مرضى تبولن الدم والتشمع الكبدي. نصف عمره الحيوي 1–3 ساعات.
3. **الاستعمال السريري:** لا يزال الـ ZDV ذو تواتر كثير الاستعمال كمثبط لأنزيم التناسخ المعكوسة مشاركة في أنظمة (HAART). وهو ذو قيمة أيضاً في الوقاية من خمج الـ HIV خلال وخزات الإبر الطارئة وفي الوقاية من انتقال الإصابة من الأم إلى الوليد.
4. **السمية:** تشمل السمية الرئيسة تثبيط نقي العظام التي تسبب فقر دم وقلة العدلات، الذي ربما يتطلب نقل الدم. إن سمية نقي العظام تآزرية مع مثبطات نقي العظام الأخرى. قد يحدث أيضاً اضطراب هضمي، صداع، ألم عضلات، التهاب كبد صفراوي حاد، هياج وأرق.
5. **التداخل الدوائي:** إن الأدوية التي تستقلب بالغلكورونيد الكبدي والتي تشمل الأسيتا أمنيوفين، البنزوديازيبينات والسيمتيدين والسلفاميدات قد تزيد من التراكيز البلاسمية لـ ZDV. قد يتثبط استقلاب Zidovudine بمضادات الفطور الآزولية (Azole) وبمثبطات البروتياز. يزيد الريفامبين من تصفية الـ ZDV.

B. Didanosine (ddI):

1. **الآليات:** هو مشابه للدي أكسي أدينوزين ويتفعل بأنزيمات كيناز الخلية المضيفة إلى الشكل الثلاثي الفوسفات الذي يثبط أنزيم التناسخ المعكوس ويسبب إنهاء السلسلة. السلالات المقاومة تترافق مع طفرات موضعة على المورثة POL، وهناك مقاومة متصالبة تامة مع الـ Zalcitabin (ddc) ومقاومة متصالبة جزئية مع الـ Zidovudine.

2. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري:** تنقص الجاهزية الحيوية الفموية لـ ddI بالطعام وبالعوامل الخالبة. يطرح الدواء عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي الفاعل، والجرعة يجب أن تنقص عند مرضى سوء وظيفة الكلية. يستعمل Didanosine مشاركة مع الأنظمة الدوائية لل HAART.
3. **السمية:** تسبب التهاب بنكرياس معتمد على الجرعة وغالباً ما يتكرر عند المرضى الكحولين ومرضى فرط شحوم الدم الثلاثية. تشمل التأثيرات غير المرغوبة الأخرى اعتلال أعصاب محيطي وإسهال وسوء وظيفة كبدية وفرط حمض البول في الدم وتأثيرات عصبية مركزية.

C. **Zalcita bine (ddC):**

1. **الآليات:** هو نيكلوزيد البيريميدين ذو آليات تأثير ومقاومة شبيهتان بالأدوية الأخرى من مجموعة NRTs. واعتماداً على المواقع النوعية للطفرة في المورثة POL، فقد تظهر المقاومة لـ ddc لوحدها أو متصالبة مع المثبطات الأخرى لل RT.
2. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري:** يمتلك ال Zalcitabine جاهزية حيوية عالية. ويتطلب ضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية. يستعمل ال Zalcitabine دائماً بالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة لل HIV.
3. **السمية:** إن اعتلال الأعصاب المحيطي المعتمد على الجرعة هو التأثير الرئيس غير المرغوب لـ ddc. قد يحدث أيضاً التهاب بنكرياس تقرح مري، التهاب معدة، آلام مفصلية.

D. **Lamivudine (3TC):**

1. **الآليات:** تشبه العوامل الأخرى من مجموعة NRTIs، تحتاج لأنزيمات الكيناز من الخلية المضيفة حتى تتفعل والدواء فعّال ضد HIV-1 وفي السلالات المقاومة على ال Zidovudine. وال Lamivudine فعّال أيضاً في التهاب الكبد B، وإن الحمض النووي HBV غير قابل للكشف بعد المعالجة لمدة 12 أسبوع.
2. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريري:** يستعمل الدواء فموياً كجزء من أنظمة HAART من أجل HIV ومعالجة مشاركة مع الأنترفيرون ألفا في خمج HBV. يجب ضبط الجرعة عند مرضى ضعف وظيفة الكلية.
3. **السمية:** إن التأثيرات غير المرغوبة غالباً خفيفة وتشمل اضطراب هضمي، صداع وتعب.

E. **Stavudine (d4T):**

1. **الآليات:** هو مشابه للتيميدين. بالاعتماد على الأماكن النوعية لحدوث الطفرة في مورثة أنزيم التناسخ المعكوس. فإن المقاومة قد تحدث تجاه ال Stavudine لوحده أو بشكل متصالب مع المثبطات الأخرى من NRT.
2. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية:** يستعمل ال Stavudine في أنظمة HAART العلاجية. الدواء ذو جاهزية حيوية جيدة عند إعطاءه من طريق الفم ويخترق غالبية الأنسجة بما فيها الجملة العصبية المركزية. يجب ضبط الجرعة عند مرضى ضعف وظيفة الكلية.
3. **السمية:** اعتلال عصبي محيطي معتمد على الجرعة.

F. **Abacavir:**

1. **الآليات:** هو مشابه للغوانوزين ذو آلية مشابهة لمثبطات NRTs.
2. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية:** جاهزية الحيوية جيدة عن طريق الفم، يستقلب بواسطة الكحول ديهيدروجيناز والغلوكورونوسلفيل ترانسفيراز. يستعمل مشاركة مع ال Zidovudine وlamivudine.
3. **السمية:** قد يحدث تفاعلات تحسسية شديدة إصابة أجهزة متعددة، أحياناً نتائجه مميتة.

العوامل المضادة لل HIV: مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس غير النيكلوزيدي (NNRTIs):

A. **الآليات:** ترتبط ال NNRTIs مع أنزيم التناسخ المعكوس بموضع مختلف عن ذلك الموضع الذي ترتبط به NRTIs. لا تحتاج الأدوية غير النيلكوزيدية للفسفرة حتى تصبح فعالة ولا تتنافس مع النيكلوزيد ثلاثي الفوسفات. لا توجد مقاومة متصالبة مع NRTIs. تحدث المقاومة نتيجة طفرات على المورثة POL بسرعة كبيرة إذا استعملت هذا المواد كعلاج وحيد.

B. **Nevirapine**: يستعمل حالياً في أنظمة المشاركة العلاجية البديلة وهو فعال في الوقاية من نقل الخمج عندما يعطى كجرعات وحيدة في بداية المخاض للأمهات وللولدان. تشمل التفاعلات التحسسية لـ Neviparine. متلازمة ستيفن جونسن وانحلال البشرة النخري السمي المهدد للحياة. يستقلب بواسطة CYP3A4. ويزداد مستوياته الدموية بالسيميتدين والماكروليدات وتنقص تراكيزه الدموية بالحاثات الأنزيمية مثل الريفامبيسن.

C. **Delavirdine**: تعتبر التداخلات الدوائية المشكلة الرئيسة لـ delavirdine، حيث يستقلب بـ CYP3A4 وCYP2D6. تنقص مستوياته الدموية بمضادات الحموضة، ddI والفينيتوئين، ريفامبين وnelfinavir. على العكس من ذلك تزداد مستوياته الدموية بواسطة مضادات الفطور الآزولية (Azole) والماكروليدات. يزيد الـ Delavirdine المستويات البلازمية للعديد من البنزوديازيبينات، النيفيدبين ومثبطات البروتينات، الكينيدين والورفارين. يسبب Delaviridine اندفاعات جلدية تصل حتى 20٪ من المرضى. ويجب تفادي الدواء عند الحامل كونه مشوه عند الحيوانات.

D. **Efavirenz**: هو مثبط لأنزيم التناسخ العكوس غير نيكلوزيدي يبدو أنه فعال في معالجة HIV عندما يستعمل مشاركة مع دوائين من مثبطات NRT. يستقلب الـ Efavirenz بالسيتوكروم الكبدي P450، ويتدخل في العديد من التداخلات الدوائية. تشمل سميته سوء وظيفة الجملة العصبية المركزية، اندفاع جلدي وارتفاع كولسترول البلاسمي. يجب تفادي الدواء عند الحامل كونه قد تبين أنه يسبب شذوذات مميتة عند الحيوانات.

مضادات الـ HIV: مثبطات البروتياز

A. **Indinavir**:

1. **الآليات**: يثبط الـ Indinavir بروتياز الـ HIV-1 الأنزيم المسؤول عن انشطار البروتينات الفيروسية، ويلعب دوراً حاسماً في إنتاج الجسيمات الفيروسية الخمجية الناضجة. يرمز البروتياز بالمورثة POL. والمقاومة على Indinavir بتوسط طفرات متعددة المواقع. حتى 70٪ من السلالات المقاومة على الـ Indinavir تمتلك مقاومة متصالبة مع ritonavir.
2. **الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري**: جاهزيتها الحيوية الفموية جيدة ما عدا في حال وجود الطعام. يتم تصفيتها بشكل رئيسي عن طريق الكبد. و 10٪ عن طريق الرشح الكبي. كما هي حال جميع مثبطات البروتياز. يستعمل Indinovir مشاركة مع الأدوية الأخرى وغالباً مع دوائين من مثبطات NRT.
3. **السمية**: يسبب غثيان، إسهال، نقص صفيحات، فرط بيلروبين الدم، تحصي كلوي، من الأهمية المحافظة على الإماهة الجيدة لإنقاص الأذية الكلوية. إن الـ Indinavir هو ركيزة ومثبط للسيتوكروم P450 نموذج CY3A4 ويتدخل في العديد من التداخلات الدوائية. تزداد تراكيزه الدموية المصلية بواسطة مضادات الفطور الآزولية (Azole) وتنقص بالريفامبين. يزيد Indinavir المستويات المصلية لمضادات الهيستامين، البنزوديازيبينات والريفامبين.

B. **Ritonavir**:

1. **الآليات**: إن آليات التأثير والمقاومة متشابهة مع الـ Indinavir.
2. **الحرائك الفارماكولوجية**: هاجزية الحيوية الفموية جيدة، يجب تناول الدواء مع الطعام. تطرح بشكل رئيس عن طريق الكبد، ومن الضروري إنقاص الجرعة عند مرضى ضعف الوظيفة الكبدية.
3. **السمية**: من التأثيرات غير المرغوبة الشائعة كثرة التخريش الهضمي، طعم لاذع، تشوش حسي وارتفاع أمينوترانسفيراز الكبدي والشحوم الثلاثة في البلاسما. إن الأدوية التي تزيد فعالية السيتوكروم P450 نموذج CYP3A4 (مضادات تخثر، الريفامبيسن) تنقص من المستويات البلاسمية لـ ritonavir. والأدوية التي تثبط هذا الأنزيم (مضادات الفطور Azole، سيمتدين، اريثروميسن) تزيد المستويات المصلية للدواء المضاد الفيروسي. يثبط الـ Ritonavir استقلاب شريحة واسعة من الأدوية وتضم الأريثروميسن. rifampin, ketocanazole, dronabinol وSaquinavir.

C. مثبطات البروتياز الأخرى:

1. **Saquinavir**: تتشابه آليات تأثيرها والمقاومة تجاهها مع مثبطات البروتياز الأخرى. يؤخذ الدواء عادة مع الطعام لإنقاص الاضطراب الهضمي وتحسين جاهزيته الحيوية الفموية (10-15٪). مستويات الـ Saquinavir البلاسمية تزداد بواسطة مضادات الفطور الآزولية (Azole). Clarithromycin. عصير الغريفون، Indinavir وritonavir. تنقص الأدوية المحرضة لـ CYP3A4 من المستويات البلاسمية لـ Saquinavir.

2. **Nelfinavir:** مثبط البروتياز محرض ومثبط للسيتوكروم P450 الكبدي، لذلك فإن التداخلات الدوائية شائعة. الإسهال من تأثيراته غير المرغوبة الرئيسة وهي معتمدة على الجرعة.
3. **Amprenavir:** هو مثبط جديد للبروتياز. ويبدو أنه فعال عندما يستعمل مشاركة مع دوائيين من مثبطات NRT. وهو مثبط للسيتوكروم P450 الكبدي. يسبب اندفاعات جلدية وفي بعض الأحيان قد يؤدي لمتلازمة استيفن جونسن.

D. **التأثيرات على استقلاب الكاربوهيدرات والشحوم:** لقد أدى استعمال مثبطات البروتياز في المشاركة الدوائية، في HAART إلى تطور اضطراب استقلاب الكاربوهيدرات والشحوم. وقد اقترح بأن ذلك ناجم عن تثبيط البروتينات المنظمة لشحوم الدم حيث تمتلك مواقع فعالة ذات تشابه بنيوي لبروتياز HIV. تشمل المتلازمة فرط سكر الدم والمقاومة على الأنسولين أو فرط شحوم الدم مع تبدل في توزع شحوم الدم. قد يحدث سنام بوفالو، تثدي، بدانة جذعية مع حثل شحمي وجهي ومحيطي. لقد شوهدت هذه المتلازمة باستعمال مثبطات البروتياز في الأنظمة العلاجية HAART، بنسبة حدوث 30-50٪ ووسطي زمن حدوثها حوالي سنة واحدة من زمن المعالجة.

عوامل متفرقة مضادة للفيروسات

A. **Rimantadine وamantadine:**

1. **الآليات:** يثبط الـ Amantadine وrimantadine الخطوة الأولى من تناسخ الأنفلونزا A وفيروسات الحصبة الألمانية (شكل 49-1). تشمل هذه الخطوات امتصاص الفيروس مع خلية المضيف، اختراقه للخلية عن طريق الاحتساء الخلوي (Endocytosis)، تحرر جزيئات الفيروس (uncapping). قد تكون التأثيرات المثبطة لهذه الأدوية ناجمة عن تفاعلاتها القلوية، حيث ترفع الـ pH التناضحي. يرتبط الأمانتدين بالتراكيز المنخفضة مع بروتين نوعي على سطح غطاء فيروس الأنفلونزا فيمنع الاندماج. قد تظهر طفرات مقاومة من فيروس الأنفلونزا A تجاه الدواء وتصيب الملامسين للمرضى المعالجين.
2. **الاستعمال السريري والسمية:** هذه الأدوية وقائية ضد الأنفلونزا A وتصل فعاليتها حتى 80٪. قد تنقص مدة الأعراض إذا أعطيت خلال 48 ساعة من التماس. تشمل التأثيرات السمية تخريش هضمي، دوخة، اضطراب الكلام. إن فعالية Rimantadine ليست أطول من الأمانتدين، ولكنه ذو نصف عمر حيوي أطول ولا يحتاج لضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية.

B. **Zanamivir وOseltamivir:**

1. **الآليات:** هذه الأدوية هي مثبطات للنور أمينيداز المنتج من الأنفلونزا A وB. يعمل هذا الأنزيم الفيروسي على دمج ثمالات (بقايا) حمض سياليك (Sialic acid) من البروتينات الفيروسية والبروتينات السطحية للخلايا المخموجة، فيمنع تلازن (تكتل) تحرر جسيمات حموية جديدة والالتصاق مع خلايا مخموجة سابقاً. بمنع حدوث هذه الأفعال، فإن مثبطات النور أمينيداز توقف الانتشار الفيروسي. تترافق نقص الحساسية للأدوية مع طفرات في أنزيم النور أمينيداز.
2. **الاستعمال السريري والسمية:** إن Oseltamivir هو طليعة دواء يستعمل فموياً، ويتفعل في الجهاز الهضمي والكبد. الـ Zonamivir يوصف داخل الأنف. تنقص هذه الأدوية من الزمن اللازم لتخفيف ولزوال أعراض الأنفلونزا لتصل إلى اليوم أو ما يقاربه وتكون أكثر فعالية إذا استعملت خلال 24 ساعة بعد بدء الأعراض.

C. **Interferons:**

1. **الآليات:** هي غليكوبروتينات تنتج من قبل الكريات البيض عند الإنسان (INF-α) ومن قبل آرومات الليف (INF-β) ومن الخلايا المناعية (INF-γ) تمتلك تأثيرات متعددة تطال تركيب الـ DNA والـ RNA. يحرض الأنترفرون على تشكل الأنزيمات، والتي تشمل البروتين كيناز التي تفسفر العامل الذي يحصر التشكل البدئي للسلسلة الببتيدية، والفوسفور دياستراز الذي يقيض النيكليوتيدات الانتهائية لـ tRNA، والأنزيمات التي تفعل RNAase.
2. **الاستعمال السريري والسمية:** يستعمل الأنترفرون ألفا بشكل مثبت في التهاب الكبد المزمن A وB، ساركوما كابوزي، داء الأورام الحليمومية ويطبق موضعياً لمعالجة الثآليل التناسلية. من الاستعمالات الأخرى أيضاً هو الوقاية من انتشار فيروس الحلأ النطاقي عند مرضى السرطان. تشمل تأثيراته السمية نقص عدلات معتمد على الجرعة، تخريش هضمي، تعب، ألم عضلي، تخليط ذهني، واعتلال عضلة قلبية عكوس.

D. **Ribavirin:**

1. **الآليات:** على الرغم من أن الآلية الدقيقة المضادة للفيروس لـ Ribavirin غير معروفة، يثبط الدواء تشكل

الغوانوزين ثلاثي الفوسفات، تمنع تغطية الـ mRNA الفيروس، وتستطيع حصر RNA المعتمد على RNA بوليميراز.

2. **الاستعمال السريري والسمية:** يستعمل Ribavirin على شكل ارذاذ أخماج الفيروسات التنفسية الخلوية. تطبيقه الوريدي المبكر ينقص الوفيات من حمى لاسا ومن الأمراض الحموية الفيروسية النزفية. ولقد ظهر حديثاً أن Ribavirin يمتلك فعالية علاجية في التهاب الكبد C. قد تسبب ارذاذ الريبافيرين تخريش ملتحمة وقصبات. يؤدي استعماله الجهازي إلى تثبيط نقي عظام معتمد على الجرعة. وهو مشوه عند الإنسان ومضاد استطباب مطلق عند الحامل.

E. **الأدوية المضادة للفيروسات الموضعية:** تستعمل العديد من العوامل المضادة للفيروسات ذات السمية الجهازية الهامة (نقي العظام، الكبد، الكلية) كأدوية موضعية في أخماج العين بفيروس الحلأ البسيط والتي تضم التهاب قرنية العين. تضم هذه الأدوية ثلاثة من مضادات الاستقلاب: **Cytarabine, idoxuridine** و**trifluorothymidine**.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة العوامل الأخرى الهامة بشكل كاف لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	عوامل أخرى هامة
الأدوية المضادة للحلأ		
موضعية	Idoxuridine	Trifluridine
جهازية (VZV, HSV)	Acyclovir	Famciclovir, valacyclovir
جهازية (CMV)	Ganciclovir	Foscarnet, cidofovir
الأدوية المضادة للـ HIV مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس النيكلوزيدي	Zidovudine	Didanosine, Lamivudine, stavudine zalcitabine
مثبطات أنزيم التناسخ العكوس غير النيكلوزيدي	Nevirapine	Delavirdine, efavirenz
مثبطات البروتياز	Indinavir	Amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
الأدوية المضادة للأنفلونزا مثبطات زوال المحفظة الفيروسي	Amanatadine	Rimantadine
مثبطات النور أمنيداز	Zanamivir	Oseltamivir
أدوية مضادة فيروسية متفرقة	Interferons, ribavirin	

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول آليات تأثير الأدوية المضادة للفيروسات أقل صحة؟

(A) إن الخطوة الأولى في تفعيل الـ famciclovir في الخلايا المخموجة بالحلأ البسيط هي فسفرته بالتيميدين كيناز الفيروس

(B) إن أنزيم التناسخ المعكوس للـ HIV هو أكثر حساسية بـ 30–50 مرة للتثبيط بالـ indinavir من DNA بوليميراز الخلية المضيفة

(C) يثبط الـ Ganciclovir الـ DNA البوليميراز ولكنه لا ينهي السلسلة

(D) ازدياد فعالية الفوسفوديأستراز الخلية المضيفة التي تقوض tRAN هي أحد تأثيرات الأفيرون المضاد للفيروسات

(E) لا يحتاج foscarnet أيضاً للتفعيل بالفسفرة

العبارات 2-3: مريض عمره 30 عاماً لديه HIV إيجابياً وتعداد 500 CD4/ميكروليتر والتحميل الفيروسي لـ RNA/5000/مل. تشمل معالجته إعطاء ثلاثة أدوية مؤلفة من الـ didanosine, zidovudine وritonavir. يتناول dronabinol

بسبب تناقص وزنه. استعمل النستاتين من أجل داء المبيضات الفموي، بدأ يتناول الكيتوكونازول في الأسبوع الأخير اشتكى من قمه، غثيان، إقياء وألم بطني. لديه مضض بطني في منطقة الشرسوف. أظهرت الفحوص المخبرية ارتفاع فعالية الأميلاز 220 وحدة/ليتر والفحص الأولي وضع كالتهاب بنكرياس حاد.

2. إذا كان هذا المريض مصاب بالتهاب بنكرياس حاد، فالدواء الأكثر احتمالاً المسؤول عن ذلك هو:
   (A) Didanosine
   (B) Dronabinol
   (C) Ketoconazole
   (D) Saquinavir
   (E) Zidovudine

3. في معالجة لاحقة لهذا المريض، يجب سحب الدواء المسبب لالتهاب البنكرياس واستبداله ب:
   (A) Cidofovir
   (B) Foscarnet
   (C) Indinavir
   (D) Ribavirin
   (E) Zalcitabine

4. أي من العبارات التالية حول العوامل المضادة للفيروسات أقل صحة؟
   (A) قد يقي الأنترفرون من انتشار الحلأ النطاقي عند مرضى السرطان وينقص من انتشار ال CMV بعد زرع الكلية
   (B) إن الامتصاص الفموي لل acyclovir بطيء وغير تام. ولكن ذلك لا يتأثر بالطعام
   (C) يجب تعديل الجرعة لل amantadine في حال ضعف وظيفة الكلية
   (D) اعتلال الأعصاب المحيطي هو التأثير السمي الرئيس المرتبط بالجرعة لل ganciclovir
   (E) إن التطبيق الموضعي لل Vidrabine يتطلب الحذر خلال الحمل بسبب حدوث امتصاص جهازي. والدواء يمتلك تأثيرات مطفرة ومشوهة

5. من خلال وخز عارض بالإبرة، حقنت لدى الممرضة كمية غير محددة من الدم من مريض الإيدز. أظهر آخر تقرير مخبري للمريض أن تعداد CD4 20/µL وvRNA التحميلي أكثر من 10^7 نسخة/مل. فإن الكورس العلاجي الأكثر ملائمة في معالجة هذه الممرضة هو:
   (A) مراقبة دم الممرضة لمشاهدة إذا تم نقل ال HIV
   (B) معالجتها بجرعات كاملة من Zidovudine لمدة 2 أسبوع
   (C) معالجته بجرعات كاملة منZidovudine لمدة 4 أسبوع
   (D) يضاف ال acyclovir إلى Zidovudine لمدة 4 أسبوع
   (E) إعطاء Zidovudine مع Lamivudine لمدة 4 أسبوع

العبارات 6-7: مريض مصاب بالإيدز مع تعداد CD4 45/ميكروليتر. وضع على علاج ثلاثي من indinavir وzalcitabine وZidovudine. للوقاية من الأخماج الانتهازية، أعطي ال Cidofovir، Fluconazale، rifabutin وتري ميثوبريم - سلفاميثوكسازول.

6. الدواء الأكثر احتمالاً أن يثبط الأخماج الكبدية عند هذا المريض ويقي أيضاً من التهاب الشبكية بال CMV هو:
   (A) Cidofovir
   (B) Fluconazole
   (C) Indinavir
   (D) Rifabutin
   (E) Zalcitabine

7. المستويات البلاسمية لل Indinavir لدى هذا المريض سوف تعتبر منخفضة أكثر فيما لو أعطي ال Indinavir كعلاج وحيد. فالسبب في ذلك
   (A) يزيد Cidofovir التصفية الكلوية للأدوية الأخرى
   (B) يجب أن يؤخذ Indinavir مع الطعام
   (C) يزيد Rifabutin من الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
   (D) يزيح السلفاميتوكسازول ال indinavir من بروتينات البلاسما
   (E) يبطء ال Zidovudine الإفراغ المعدي

8. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً في إحداث فقر دم وقلة عدلات إذا أعطي لمريض الإيدز الذي يتاول Zidovudin؟
   (A) Acyclovir
   (B) Amanatadine
   (C) Ganciclovir

(D) Pentamidine
(E) Stavudine

العبارات 9-10: أم مرضعة عمرها 27 عاماً، شخصت عندما كانت تعاني من حلأ تناسلي، لديها قصة سابقة بهذا الخمج الفيروسي. استجابت سابقاً للمعالجة الموضعية. بعيداً عن مشكلتها الحالية، فهي بصحة جيدة.

9. أي من الأدوية التالية الأكثر احتمالاً أن توصف في هذا الوقت؟
(A) Acyclovir
(B) Amantadine
(C) Foscarnet
(D) Ritonavir
(E) Trifluridine

10. أي من العبارات التالية حول التدبير الدوائي للحلأ التناسلي عند هذه المريضة أقل صحة؟
(A) إن التطبيق الموضعي لدواء مضاد للفيروسات سوف يعطي فائدة سريرية قليلة
(B) إن الاستعمال الفموي لدواء مضاد للفيروسات سوف ينقص الألم ويقصر من مدة تظاهرات المرض
(C) من الأفضل أن تنصح بإنهاء استعمال أي معالجة مضادة للفيروسات إذا أصبحت حاملاً
(D) البدء المبكر بالمعالجة الوريدية بالدواء المضاد الفيروسي سوف يقي من نكس المرض
(E) يجب أن لا ترضع وليدها حين تتناول الدواء المضاد للفيروسات

11. التأثيرات المضادة للفيروسات لهذا الدواء تشمل تثبيط تركيب كلاً من الـ DNA والـ RNA. يستعمل الدواء في معالجة الأخماج الفيروسية بالفيروسات المخلوية المسببة للإصابة التنفسية الشديد عند الولدان.
(A) Amantadine
(B) Amprinavir
(C) Foscarnet
(D) Ribavirin
(E) Ritonavir

12. فيما يتعلق بالأنترفيرون ألفا، أي من العبارات التالية أقل صحة؟
(A) قد يعاني المريض في بدء المعالجة من أعراض شبيهة بالأنفلونزا
(B) يضم الاستطباب معالجة الثآليل التناسلية
(C) تستعمل في تدبير التهاب الكبد C
(D) يتداخل الـ Lamivadine بفعاليتها المضادة لالتهاب الكبد B
(E) تشمل سميتها تثبيط نقي العظام

13. يطرح أكثر من 90٪ من الدواء بالبول بدون تبدل. بسبب أن حلوليته البولية ضئيلة، يجب أن يماه المرضى بشكل جيد للوقاية من السمية الكلوية.
(A) Acyclovir
(B) Amantadine
(C) Indinavir
(D) Zanamivir
(E) Zidovudine

14. يستعمل في المعالجة والوقاية من الأخماج الناجمة عن فيروسات الأنفلونزا. يسهل هذا الدواء تلازن الجسيمات الحموية الناضجة والتصاقها مع الخلايا المخموجة.
(A) Amanatadine
(B) Efavirenz
(C) Oseltamivir
(D) Rimantadine
(E) Saquinavir

15. أي من العبارات التالية حول الـ Stavudine صحيحة؟
(A) تثبيط نقي العظام معتمد على الجرعة
(B) يسبب سمية عصبية ملحوظة
(C) يثبط HIV بروتياز
(D) هو مثبط لأنزيم التناسخ العكوس غير النيكلوزيدي
(E) تحدث المقاومة نتيجة لطفرات في المورثة المرمزة للتيميدين كيناز.

توجيهات (العبارات 16-20): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة. اكتب بشكل مختصر الإجابات (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر هذا الفصل.

مريض عمره 28 عاماً مصاباً بخمج الـ HIV عولج في العيادة الخارجية بالـ Zidovudine وdidanosine، قدم إلى عيادة الايدز بشكايات ألم بطني، غثيان وإقياء. في زيارته الأخيرة كان تعداد CD4 >500/ميكروليتر والتحميل الفيروسي

<500 نسخة من vRNA/مل. تضم البيانات المخبرية الحالية الأميلاز 240 وحدة/ل، الكرياتينين املغ/دل، CD4 <400/ميكروليتر والتحميل الفيروس >500 نسخة من vRNA/مل. تم تبديل النظام العلاجي نتيجة لذلك إلى ال Lamivudine+Zidovudine.

تناقصت الأعراض الهضمية لدى المريض، ولكن بعد عدة أشهر لاحقة اشتكى المريض من شعور بالوهن مع سلاق. كان تعداد CD4 فيها 300/ميكروليتر، التحميل الفيروسي 11.000 نسخة/مل. واختبار تفاعل السلين كان إيجابياً. الطبيب المقيم وصف له أقراص Clotrimazole، ال Isoniazide مع Pyridoxine، وIndinavir ليدعم مشاركة Zidovudine وlamivudine.

بعد عدة أشهر أخرى، تناقص التحميل الفيروس إلى 6000 نسخة vRNA/مل ومن ثم ثبت على ذلك ولكن تعداد CD4 تناقص إلى 150/ميكروليتر. عند ذلك تم إضافة عاملين آخرين للنظام العلاجي للوقاية من الأخماج الانتهازية. لسوء الحظ، ظهرت لدى المريض قرحة هضمية أوجب علاجها بما تحت ساليسيلات البزموت، الميترونيدازول والتتراسيلكين من أجل الملويات البوابية (HP).

أخيراً بدأ التحميل الفيروسي عند المريض بالازدياد وتناقص CD4 حتى 40/ميكروليتر، وصف ثلاثة أدوية أخرى. عند هذا الوقت، كان يعطى 11 دواءاً لإبطاء تطور المرض ولتدبير او الوقاية عن الأخماج الانتهازية.

16. لماذا أوقف ال didanosine واستبدل بال Lamivudine عندما كان المريض يشتكي من ألم بطني؟ أي مجموعة دوائية تمثل هذه العوامل المضادة لل HIV؟
17. ما هي المجموعة الدوائية الأخرى المتوفرة كمضادة لفيروسات الروتا لمعالجة خمج ال HIV؟ هل المعالجة البدئية التي قدمت لهذا المريض هي مثال لمعالجة ذات فعالية عالية مضادة لفيروسات الروتا (HAART)؟
18. ما هو نوع الدواء Indinavir؟ ما هي تأثيراته غير المرغوبة المتوقعة؟
19. ما هي الأدوية الوقائية التي كانت أكثر احتمالاً أن توصف عندما كان تناقص تعداد CD4 أقل من 200/ميكروليتر، وما هي الأخماج التي يجب الوقاية منها؟
20. ما هي الأدوية الأخرى التي كانت من الواجب إعطاءها عندما تناقص تعداد CD4 لأقل من 50/ميكروليتر، ولماذا يحتاج إليها.

الأجوبة:

1. ال Indinavir هو مثبط بروتياز ال HIV ولا يمتلك تأثير هام على أنزيم التناسخ المعكوس. لاحظ ذلك أن الفسفرة الأحادية البدئية بالتميدين كيناز الفيروسي ليست فقط خاصة مميزة لتفعيل الأسيكلوفير ولكن أيضاً للمجموعة التي تنتمي إليها وتضم famciclovir وvalaciclovir. الجواب (B).
2. تحدث المشاكل المعدية المعوية بغالبية الأدوية المضادة للفيروسات المستعملة عند مرضى إيجابية ال HIV، وقد أثبتت التقارير أن التهاب البنكرياس الحاد يحدث بالعديد من مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس. ولكن ال didanosine هو الدواء الأكثر احتمالاً أن يكن مسؤولاً، حيث أن أشيع تأثيراته غير المرغوبة هي التهاب البنكرياس المعتمد على الجرعة. وعوامل الخطورة الأخرى التي تشكل مضادات استطباب نسبية تجاه ال didanosine هي الإيدز المتطور، فرط شحوم الدم الثلاثية، والكحولية. الجواب (A).
3. يمتلك ال Cidofovir، foscarnet وال ribavirin فعالية قليلة تجاه فيروسات الروتا وهي تشكل مركبات غير مفيدة في النظام العلاجي الثلاثي المستعمل كمضاد لل HIV. استعمال مثبط البروتياز الثاني (indinavir) لم يبدو أنه فعال مثل الأنظمة العلاجية التي تضم مثبطان من أنزيم التناسخ المعكوس وسوف يزيد من نسبة احتمال التداخلات الدوائية بنسبة كبيرة. تشمل بروتوكولات HAART القياسية دواء واحد من ال NRT1 من المجموعة A (Stavudine, zidovudine) ودواءاً أخر من المجموعة B (Zalcitabine, lamivudine,didanosine). عندما يجب أن يوقف ال didanosine، سوف يكون ال Zalcitabin الخيار الأفضل كبديل في هذه الحالة. الجواب (E).
4. إن التأثيرات غير المرغوبة لل ganciclovir متشابهة مع تلك الناجمة عن المعالجة الشعاعية. تحدث غالبية التأثيرات غير المرغوبة والمعتمدة على الجرعة بشكل شائع وتضم تثبيط نقي عظام، اضطراب هضمي، والتهاب مخاطيات. وتعزز التأثيرات السمية لل ganciclovir بالمشاركة المتزامنة مع أدوية أخرى تثبيط نقي العظام. الجواب (D).
5. إن عيار ال RNA الفيروس في الدم عند مريض الإيدز في هذه الحالة عالية جداً، ووخزة الإبرة هذه يجب اعتبارها حالة شديدة الخطورة تبين أن الجرعات الكاملة من الزيدفودفين لمدة أربع أسابيع تمتلك تأثيراً وقائياً. يفضل في الحالات شديدة الخطورة اللجوء إلى أنظمة المشاركة العلاجية. الوقاية المثالية في هذه الحالة يجب أن تكون مشاركة ال Zidovudine مع ال Lamvudine (نظام أساسي)، وبعض الخبراء في هذا المجال يوصون بإضافة أخرى لمثبط البروتياز (نظام توسعي). الجواب (E).
6. لقد كان ال foscarnet وال ganciclovir من أكثر الأدوية شيوعاً للوقاية والعلاج من أخماج CMV عند المرضى المثبطي المناعة. يمتلك ال foscarnet فعالية أيضاً ضد سلالات الحلأ البسيط التي لديها نقص أنزيم تيميدين كيناز. إن ال Cidofovir شديد الفعالية في التهاب الشبكية باذ CMV. ويمتلك فعالية جيدة ضد العديد

من سلالات الحلأ البسيط بما فيا تلك المقاومة على الـ acyclovir. الجواب (A).

7. قد تكون التداخلات الدوائية شديدة عند المريض المثبط المناعة، حيث أن العديد من الأدوية الموصوفة قد تؤثر على الخصائص الحركية الفارماكولوجية للأدوية الأخرى. الـ Rifabutin، شبيه بالريفامبين، يعمل كمحرض العديد من السيتوكرومات P450 الكبدية. هذا التأثير قد يسبب ازدياد تصفية العديد من الأدوية والتي منها Indinavir، مع تأثيرات سلبية على فعاليتها. إن الـ Cidofovir هو الأكثر احتمالاً أن يحدث نقص التصفية الكلوية للأدوية الأخرى، لأن سميته الكلوية تعتمد على الجرعة. الجواب (C).

8. بشكل مشابه لـ Zidovudine، فإن الـ ganciclovir هو مثبط لنقي العظام، وأكثر من 40٪ من المرضى المعالجين بهذا الدواء كعامل وحيد يظهر لديهم نقص المحببات أو نقص الصفيحات. عندما يوصف الدواءان معاً، فتكون نسبة حدوث لفقر الدم ونقص شديد في العدلات. قد يحتاج للعوامل المنبهة للمستعمرات إذا أعطي كلا الدوائين معاً. لا تمتلك بقية الأدوية المدونة تأثيرات سمية دموية هامة. الجواب (C).

9. إن ثلاثة من الأدوية المدونة (Trifluridine, fascarnet, acyclovir) فعالة ضد فيروس الحلأ البسيط. لا يستخدم الـ Foscarnet في الأخماج التناسلية (HSV-2) بسبب أن فعاليته السريرية لم تثبت والدواء يسبب العديد من التأثيرات السمية. الـ Trifluridine يستعمل موضعياً ولكن فقط في التهاب القرنية والملتحمة الفيروس (HSV-1). الجواب (A).

10. تستجيب الإصابات الأولى بالحلأ التناسلي على التطبيق الموضعي لـ acyclovir، ولكن إعطاءه الفموي أو عن طريق الحقن الخلال ضرورياً في حال تكرار المرض. إن المعالجة بالـ acyclovir بأي طريق إعطاء لا تستأصل الحلأ البسيط الكامن ولا تقي من تكرر المرض. يطرح الدواء في حليب الإرضاع. على الرغم أنه لا توجد تقارير حول تأثيرات المشوهة عند الإنسان. إن الـ acyclovir ذو فعالية مولدة للطفرة. الجواب (D).

11. تشمل الفعالية المضادة للفيروسات لـ ribavirin تثبيط الـ RNA بوليميراز، تثبيط تركيب الـ DNA وRNA، ويتداخل مع محفظة الفيروس. يستعمل الـ Ribavirin على شكل ارذاذ استنشاقي في الأخماج التنفسية بالحمات المخلوية عند الخدج والأطفال المصابين بأمراض قلبية رئوية. الجواب (D).

12. تشمل التأثيرات غير المرغوبة الشائعة للانترفيرون صداع، حمى، قشعريرة وآلام عضلية. وتشمل استطباباته التهاب الكبد B وC، ساركوما كابوزي وفيروس الحليمومي البشري. يمتلك الـ Lamivudine فعالية تساندية عندما يستعمل مع الأنترفيرون ألفا في معالجة التهاب الكبد B. قد يسبب الأنترفيرون انسمام عصبي، سوء وظيفة قلبية وتثبيط نقي عظام. الجواب (D).

13. يطرح الـ acyclovir عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي الفعال الذي يثبط بالـ Probencid. التأثيرات السمية الكلوية تشمل بيلة دموية وبيلة بلورية. تعزز هذه التأثيرات عند المرضى المصابين بالتجفاف والمصابين سابقاً بسوء وظيفة الكلية. إن الإماهة الكافية ذات أهمية متساوية في حالة الـ Indinavir، حيث أنه يسبب تحصي كلوي. إن أكثر من 80٪ من جرعة Indinavir تطرح عن طريق الاستقلاب الكبدي. الجواب (A).

14. إن الـ Oseltamivir وzanamivir (غير مدونة) من مثبطات النور أميداز المنتج من قبل الأنفلونزا A وB. تمنع هذه الأدوية ترتيب (تشذيب trimming) حمض الـ Sialic من البروتينات الفيروسية، مُسهلةً تلازنها والتصاقها مع خلايا المضيف التي خمجت سابقاً. الجواب (C).

15. الـ Stavudine مثبط لأنزيم التناسخ المعكوس النيكلوزيدي. يمتلك سمية قليلة دموية، ولكنه ذو سمية عصبية هامة، فيسبب اعتلال عصبي محيطي معتمد على الجرعة. تحدث المقاومة تجاهه عن طريق طفرات في المورثة Pol التي ترمز العديد من البروتينات بما فيها أنزيم التناسخ المعكوس. الجواب (B).

16. التدبير الأولي لهذا المريض، كان بإعطاء مثبطان من مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس النيكلوزيدي (NRTIs). إن التثبيط الدموي هو التأثير الرئيس غير المرغوب لـ Zidovudine، بينما اعتلال الأعصاب المحيطي والتهاب البنكرياس من التظاهرات السمية الهامة لـ didanosine . إن الأعراض الهضمية مع ارتفاع الأميلاز كانت السبب في عدم متابعة الـ didanosine واستبداله بمثبط أنزيم تناسخ معكوس نيكلوزيدي أخر (Lamivudine) في النظام العلاجي. انظر إلى جواب السؤال 3 أعلاه.

17. بالإضافة إلى NRTIs، فالمجموعتان الهامتان من الأدوية المضادة للروتا فيروس المتوفرة تشمل مثبطات البروتياز ومثبطات أنزيم التناسخ المعكوس غير النيكلوزيدي (NNRTIs). معظم الهيئات الصحية توصي المعالجة المضادة لفيروس الروتا عند مرضى البسطاء (السذج) الذين لديهم تحميل الفيروس لـ RNA أعلى من 10.000 (بالبدء) نسخة/مل حتى إذا كانت تعداد خلية CD4 طبيعي. يفضل إشراك معالجة مضادة لفيروس الروتا عالي الفعالية مع أحد الأدوية من مجموعة مثبطات البروتياز مع اثنان من NRTIs. أو بشكل بديل واحد من NNRTIs قد يشرك مع اثنان من NRTIs.

18. إن توفر القياسات الكمية لـ RNA الفيروس تقبل بالقياس المباشر ومراقبة التأثيرات الدوائية للدواء المضاد للفيروس. وحيث أن التحميل الفيروسي قد ازداد على الرغم من إعطاء اثنان من NRTIs، أضيف مثبط للبروتياز (Indinavir) إلى النظامي العلاجي المضاد لـ HIV.

تشمل التأثيرات غير المرغوبة لـ indinavir تشكل حصيات بولية (التي يمكن إنقاصها بالإماهة الكاملة). فرط بيلروبين الدم، والتداخلات الدوائية الناجمة عن تثبيط السيتوكروم P450 الكبدي.

19. عندما يهبط تعداد CD4 لأقل من 200/ميكروليتر عن هذا المريض، فقد بدأت المعالجة الوقائية ضد ذات الرئة بالمتكيس الرئوي. المعالجة الموصى بها حالياً هي ترميثوبريم . سلفاميثوكسازول مضاعف القوة أو الـ dapsone. تشمل الأنظمة العلاجية البديلة ارذاذ الـ Pentamidine. dapsone مع Pyrimethamine، وautovaquone. يوصى بالوقاية البدئية من التوكسوبلاسموز. بشكل طبيعي عندما يقل تعداد خلايا CD4 عن 100/ميكروليتر عند مرضى الإيدز الذي لديهم أضداد IgG إيجابية. الـ Sulfamehoxzole- Trimethoprim + الـ dapsone هي أيضاً وقائية ضد التوكسوبلاسموز. باستمرار هبوط خلايا CD4 فقد يحدث خمج متفاقم بالمبيضات البيض على الرغم من أن استعمال الـ Clotrimazole أقراص، مما يجعل من الضرورة المعالجة بالـ Fluconazole أو itraconazole.

20. عندما يهبط تعدد الـ CD4 عند مريض الـ HIV لأقل من 50/ميكروليتر، فهناك العديد من الستراتيجيات العلاجية. يوصى بالمعالجة الوقائية ضد المتفطرات داخل الخلية avium باستعمال الـ Azithormycin أوClorithromycin. في حال الإنتان، فالنظام العلاجي الموصى به هو الـ Clarithromycin مع الـ ethambutol والـ Rifabutin. قد يعطى الـ Ganciclovir (أو الـ Foscarnet) وقائياً إذا كان المريض ذو إيجابية مصلية لـ CMV، أو علاجياً إذا أظهر لديه التهاب شبكية. مع ملاحظة أن العديد من مرضى الإيدز، يكون HAART فعال في تثبيط الخمج الدموي الفيروسي بالـ CMV بدون علاج نوعي لـ CMV. أخيراً، إن تطور المرض عند هذا المريض الخاص يزيد من احتمال الحاجة للمعالجة الدوائية لمرضى السل أو للأخماج الناجمة عن العوامل الممرضة الانتهازية.

50 العوامل المضادة للجراثيم المتفرقة والمطهرات البولية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف التأثيرات المضادة للجراثيم الاستعمالات السريرية والمسمية لـ metronidazoie, mupirocin, وpolymyxins.
- تحديد الـ nitrofurantoin, metnenamine وnaldixic acid كمطهرات بولية ووصف تأثيراتها السمية.
- تدوين المركبات المستعملة كمطهرات ومبيدة للجراثيم ووصف محاسنها ومساؤها.

تعلم التعاريف التالية:

جدول 50-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
مطهر Antiseptic	عامل يستعمل في تثبيط النمو الجرثومي في الزجاج وفي الحياة
مبيد جرثومي Disinfectant	عامل يستعمل لقتل المتعضيات الدقيقة في البيئة الخامدة
التعقيم Sterilzation	إجراءات لقتل المتعضيات الدقيقة الموجودة على الأدوات والملابس. تشمل الطرق التعقيم بالصاد الموصد (المعقمة)، الحرارة الجافة، والتعرض لأكسيد الايثلين
متطلب غاز الكلور Chlorine demand	مقدار غاز الكلور المرتبط مع المادة العضوية في الماء وهو يمتلك فعالية مضادة للجراثيم

عوامل مختلفة مضادة للجراثيم

A. Metronidazole:

1. **الآليات:** الميترونيدازول هو من مشتقات الإيميدازول يمتلك فعالية ضد الأوالي والجراثيم. يخضع للتفعيل الحيوي الإرجاعي في مجموعته الآزوتية بالـ Ferredoxin (الموجودة في الطفيليات اللا هوائية) ليشكل منتجات تفاعلية سامة خلوية تتداخل مع تركيب الحمض النووي.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** هو دواء فعال عند يعطى من طريق الفم ويتوزع بشكل واسع في الأنسجة ويصل لمستويات في الجملة العصبية المركزية مشابه لمستوياته الدموية. يمكن أن يعطى الدواء أيضاً وريدياً وتتوفر منه مستحضرات ذات تطبيق موضعي. يتطلب إطراحه وجود أنزيمات كبدية، وقد يحتاج لإنقاص جرعته عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية.
3. **الاستعمال السريري:** كعامل مضاد للجراثيم ، يمتلك الميترونيدازول فعالية كبرى ضد نظائر الجراثيم والكلوستريديا. وهو الدواء المختار في معالجة التهاب الكولون الغشائي الكاذب الناجم عن *المطثيات الصعبة* وفعال في الأخماج اللا هوائية والأخماج البطنية المختلطة وفي خراجة الدماغ. يستعمل الميترونيدازول أيضاً في الـ *Gardnerella Vaginalis* وفي النظام العلاجي المستخدم لاستئصال *الملويات البوابية (HP)* في القرحات المعدية. وكدواء مضاد للأوالي، يعتبر الميترونيدازول الدواء المختار في معالجة التريكوموناس ومعالجة أخماج الزحار الأميبي المعوي وخراجة الكبد الأميبية.
4. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث تخريش هضمي، صداع، تلون واغمقاق البول، وبشكل أكثر خطورة نقص الكريات البيض، دوار وهزع. يشمل التداخل الدوائي مع الميترونيدازول تفاعل شبيه بالديسلفيرام لدى مشاركته مع الإيثانول ويقوي التأثيرات المضادة للتخثر الكومارينية. على الرغم من أنه ليس مضاد استطباب أثناء الحمل، ولكن يجب استعماله بحذر خلال الحمل.

B. Mupirocin

1. **الآليات:** إن الـ Mupirocin هو مركب خمائري منتج من *تألق الزوائف* لا يتشابه مع أي من الأدوية المضادة للجراثيم. يؤثر على المكورات إيجابية الغرام ويثبط تركيب البروتين من خلال الارتباط النوعي مع Isoleucyl- tRNA synthetase.
2. **الحرائك الفارماكولوجية الاستعمال السريري:** يستعمل موضعياً ولا يمتص. يستطب استعماله في القوباء الناجمة عن المكورات العنقودية (بما فيها السلالات المقاومة على الميتاسيلين)، المكورات العقدية الحالة للدم بيتا، *والمكورات العقدية المقيحة*. وتستعمل أيضاً داخل الأنف لاستئصال حملة المكورات العنقودية لدى المرضى والطاقم الطبي.
3. **السمية:** حكة موضعية مع إحساس بالحرق شائعة الحدوث، قد يسبب اندفاع واحمرار والتهاب جلد تماسي.

C. Polymyxins:

1. **الآليات:** البوليمكسين هو من عديدات الببتيدات المبيدة للجراثيم سلبية الغرام. تتداخل هذه الأدوية مع مركب عديد السكاريد الشحمي في الغشاء الخارجي للخلية الذي هو أيضاً موقع لارتباط الكالسيوم. فتتبدل بنية الغشاء الدسم وتزداد نفوذية للجزيئات القطبية وينجم عن تبدلات هامة ملحوظة في استقلاب الخلية.
2. **الاستعمال السريري:** بسبب سمية البوليمكسين فإن تطبيقاته السريرية محدودة فقط للتطبيق الموضعي ضد للجراثيم السلبية الغرام المقاومة والتي تضم الانتروباكتر والعصيات الزرق. قد تعطى هذه الأدوية أحياناً ضمن التجاويف المخموجة مثل المفاصل، الجنب والبريتوان.
3. **السمية إذا تم امتصاصها إلى الدوران الجهازي:** فتحدث تأثيرات غير مرغوبة مثل سمية عصبية (تشوش حسي، دوار، هزع) وحماض أنبوبي كلوي حاد (بيلة دموية، بيلة بروتينية، احتباس الآزوت).

المطهرات البولية

هي أدوية تعطى من طريق الفم وتطرح بسرعة في البول وتثبط البيلة الجرثومية. هذه الأدوية تفتقر إلى التأثيرات المضادة للجراثيم الجهازية ولكن ربما تكون سامة. توصف المطهرات البولية غالباً مع العوامل المحمضة للبول، وذلك لأن pH المنخفض هو مثبط مستقل لنمو الجراثيم في البول.

A. Nitrofurantoin: هذا الدواء فعال ضد العديد من العوامل الممرضة في السبيل البولي (لكن ليس ضد المتقلبات والعصيات الزرق)، وتظهر المقاومة ببطء تجاهه. إن جرعة واحدة يومية من الدواء يمكن أن تقي من تكرر الأخماج البولية. الدواء فعال عندما يعطى من طريق الفم ويطرح في البول عن طريق الرشح والإفراز.

يمكن أن يصل إلى مستويات سمية في الدم عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية. تشمل التأثيرات غير المرغوبة لا حدوث تخريش هضمي، اندفاعات جلدية، حساسية للضياء اعتلال عصبي، وانحلال دم عند مرضى عوز خميرة G6PD.

B. **Naldixic Acid**: هذا الدواء الكينولوني يؤثر ضد العديد من المتعضيات سلبية الغرام (لكن ليس ضد المتقلبات والعصيات الزرق) بآليات قد تكون عن طريق التحميض أوتثبيط DNA جيراز. تظهر المقاومة تجاهه بسرعة. الدواء فعال فموياً ويطرح في البول بشكل جزئي دون تبدل وجزء آخر يرتبط بالغلوكورونيد. تشمل تأثيراته السمية تخريش هضمي وبيلة غلوكوزية. اندفاع جلدي، حساسية للضياء اضطرابات بصرية وتنبيه عصبي مركزي.

C. **Methenamine**: إن الـ methenamine ماندليت وهيبوريت معاً محمضة للبول بتحريرها الفورم ألدهيد المركب المضاد للجراثيم في pH أقل 5.5. هذه الأدوية عادة غير فعالة ضد المتقلبات وذلك بسبب أن تلك المتعضيات تقلون البول. تتشكل مركبات غير قابلة للانحلال ما بين الفورم ألدهيد السلفاميدات، لذلك يجب عدم استعمال الدوائيين معاً.

المطهرات المبيدة والمطهرات المثبطة Disinfectants & Antiseptic

على الرغم من استعمال هذين المصطلحين بشكل متبدل، فالـ disinfectan هو مركب يستعمل لقتل المتعضيات الدقيقة في البيئة الخامدة. بينما الـ antiseftic هو مركب يستعمل لتثبيط النمو الجرثومي في الزجاج وفي تماس سطوح الأنسجة الحية. لا يمتلك كلاً من المطهرات المبيدة والمطهرات المثبطة سمية اصطفائية. لذلك فإن استعمالهما السريري محدود. غالباً ما تؤخر المطهرات المثبطة شفاء الجروح.

A. **الكحول، الدهيد، والحموض**: **Ethanol** (70٪) و**isopropanol** (70–90٪) ذات فعالية كمطهرات مثبطة للجلد كونها تبدل خصائص البروتينات الجرثومية. **Formaldehyde**، تبدل أيضاً خصائص بروتينات الجرثوم، هي شديدة التخريش لدى استعمالها موضعياً ولكنها مطهرات قاتلة للجراثيم تستعمل لتطهير الأدوات. **Acetic acid** (1٪) يستعمل في الضمادات الجراحية وله فعالية ضد الجراثيم سلبية الغرام، مثل الزوائف عندما تستعمل في الإرواء (irrigant) البولي وفي الأذن الخارجية. **Salicytic acid** و**undecylenia** يفيدان في معالجة أخماج الفطور الجلدية.

B. **Hologens**: صبغة اليود (**Iodine tincture**) فعال كمطهر للجلد السليم، على الرغم من أنه يسبب التهاب جلدي، فإنه يستعمل بشكل شائع في إعداد الجلد قبل أخذ عينات الدم. اليود المركب مع البوفيدون (**povedone- iodine**) يستعمل بشكل واسع، خاصة في كمطهر جلدي قبل العمل الجراحي، ولكن المحاليل قد تتلوث بالجراثيم سلبية الغرام الهوائية.

Hypochlorous acid، يتشكل عندما ينحل الكلورين **chlorine** في الماء وهو مضاد جرثومي. هذا يشكل أساس استعمال الكلورين والـ **halazone** في تنقية الماء. ترتبط المادة العضوية بالـ chlorine وبالتالي تمنع من تأثيراتها المضادة للجراثيم. تؤخذ عينة من الماء لتحديد الحاجة للكلورين (**chlorine demand**). حيث أن قدرة ارتباط الكلورين بالمادة العضوية يجب أن تكون عالية قبل أن يتم قتل الجراثيم. إن العديد من مستحضرات الكلورين المستعملة لتنقية المياه لا تستأصل جميع الجراثيم أو الكيسات الأميبية.

Sodium hypochlorite هو مركب فعال موجود في المنظفات المبيضة المنزلية، إن تحديد 1:10 يوصى به من قبل مراكز الوقاية والسيطرة على المرضى (CDCP) من أجل تطهير البقع الدموية التي ربما تحتوي على فيروس الإيدز أو التهاب الكبد B.

C. **العوامل المؤكسدة**: **Hydrogen peroxide** يمتلك تأثير مضاد جرثومي قصير الأمد حيث يحرر جزئياً الأكسجين. يستعمل هذا العامل كغسول فموية، ولتنظيف الجروح، وتطهير العدسات اللاصقة. **potassium permanganate** عامل مبيد للجراثيم فعال ولكنه يحدث بقع بنية ثابتة على الجلد والأقمشة.

D. **المعادن الثقيلة**: الزئبق **Mercury** والفضة **Silver** ترسب البروتينات وتعطل مجموعات السلفهيدريل الأنزيمية ولكنها نادر ما تستعمل بسبب سميتها. الزئبق العضوي مثل **nitromersol** و**thimerosal** تسببان غالباً تفاعلات فرط حساسية ولكن لا تزال هذه المستحضرات تستعمل كمواد حافظة للقاحات، ومضادات السموم، والمصول المناعية. **Mebromin** مطهر ضعيف ويترك بقع ملونة حمراء لامعة على الأنسجة. استعمل في الماضي **Silver nitrate** للوقاية من الإصابة العينية للمكورات البنية لدى الوليد، ولكن استبدل بالصادات ذات التطبيق الموضعي. **Silver sulfadiazine** (سلفاميدي) استعمل لإنقاص المستعمرات الجرثومية في الحروق.

E. **Chlorinated phenols**: بسبب سمية الفينول ذاته يستعمل فقط كمطهر للأجسام الخامدة. مزيج من المشتقات الفينولية استعملت كمطهرة ولكنها تحدث تخريش جلدياً. **Hexachlorophene** استعمل بشكل واسع في الفرك والتنظيف الجراحي الروتيني وفي الصوابين المزيلة للروائح الكريهة، حيث يشكل ترسبات مضادة للجراثيم على الجلد، منقصاً من المجموعات الجرثومية التي تعيش فيه. يمكن أن يؤدي تكرار تطبيقه على جلد الرضيع إلى امتصاص الدواء مما يؤدي لتنكس في المادة البيضاء للجملة العصبية المركزية. قد تحتوي الصوابين المطهرة أيضاً على مركبات فينولية مكلورة أخرى مثل **triclocarban** و**chlorhexidine**. والكلور هيكسيدين فعال بشكل رئيس ضد المكورات إيجابية الغرام ويستعمل في المشافي عموماً لحالات الفرك والتنظيف الروتينية ولتنظيف الجلد. قد تسبب جميع الصوابين المطهرة تحسس وتحسس ضيائي. Lindane: (غاما بنزين هكساكلوريد) يستعمل لمعالجة الإصابة الغازية بالمث "سوس" أو القمل وأيضاً كمبيد حشري في الزراعة. يمكن أن يمتص هذا الدواء عبر الجلد، لذلك إذا طبقت مقادير كبيرة منه، فقد تحدث تأثيرات سمية تشمل اضطرابات دموية واختلاجات.

F. **Cationic surfactants**: تستعمل الـ **Benzalkonium chloride** والـ **Cetylpyridinium chloride** كمطهرات للأدوات الجراحية والسطوح مثل الأرض وسطوح المقاعد. وحيث أنها فعالة ضد غالبية الجراثيم والفطور وليست مخرشة، فهي تستعمل أيضاً كمطهرات. ولكن عندما تطبق على الجلد، فإن تأثيرها المضاد للجراثيم يتعاكس بالصوابين والهوابط عديدة التكافؤ. لقد أوصت مراكز السيطرة على المرض (CDC) بأن بنزالكونيوم كلوريد ومواد رباعية مشابهة يجب أن لا تستعمل كمطهرات بسبب الجائحات الجرثومية التي نتجت عن نمو جراثيم سلبية الغرام (مثل العصيات الزرق) في مثل هذه المحاليل المطهرة.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسة بشكل كاف لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض.

اسم المجموعة	الدواء الرئيسي	متغيرات رئيسية
مضادات الجراثيم المتفرقة Nitromidazole	Metronidazole	
Pseudomonic acid	Mupirocin	
Basic peptides	PolymyxinB	PolymyxinE
مطهرات السبيل البولي Quinolones	Nalidixic acid	Cinoxacin
Methenamine	Methenamine mandelate	Methenamine hippurate
Nitrofurans	Nitrofurntoin	
المطهرات المبيدة والقاتلة للجراثيم Alcohols, aldehydes acids	Ethanol, formablehyeld acetic acid	isopropanol, glutaraldeghycle Salicylic acid
Halogens	Iodide chloride	Povidone-lodide, halazone, sodium-hypochlorite (منظف منزلي)
المعادن الثقيلة	Silver nitrate, mercury bichloride	Silver sulfadazine, nitromersal, thimersol
الفينولات المكلورة	Hexachlorophene	Triclocarban, chlorhexidine
Cationic surfactants	Benzalkonium chloride	Cetyipyridinium chloricle

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات التالية أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواباً واحداً فقط أو متمماً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل مرة.

1. إن الخمج الناجم عن العصيات سلبية الغرام يحدث عندما يستعمل هذا العامل كمطهر جلدي.

(A) Acetic acid
(B) Benzalkonium chloride
(C) Hexachlorophene

(D) Merboromin
(E) Thimerosal

العبارات (2-3): امرأة شابة أحضرت إلى المشفى بحالة إسعاف بألم بطني شديد منذ يومين. انتشر الألم إلى الربع السفلي الأيمن وترافق مع غثيان وإقياء وحمى. كان ضغطها الشرياني في غرفة الإسعاف 85/45 ملم زئبق، والنبض 120/دقيقة والحرارة 40م°. يبدي بطنها صلابة مع ألم منتشر بالجس. تضمنت قيمها المخبرية الآتي: wbc = 20.000/ميكروليتر، كرياتينين = 1.5 ملغ/دل. بإجراء صورة شعاعية للبطن تم وضع تشخيص بدئي على أنه إنتان بطني، من المحتمل أن تكون ناجمة عن انثقاب أمعاء. بعد إرسال العينات المناسبة للمخبر لإجراء الزرع، تم قبول المريضة بالمشفى وبدء بمعالجة مضادة للجراثيم بإعطاء الأمبيسلين والجنتاميسين وريدياً.

2. فيما يتعلق بمعالجة هذه المريضة، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟
(A) الزرع ليس مفيداً، لأنه من المحتمل وجود خمج مختلط
(B) تلوين الدم بطريقة غرام سوف يحدد بشكل إيجابي المتعضية النوعية المسؤولة عن الإنتان
(C) يجب أن يتضمن نظامها العلاجي بالصادات دواء ذو فعالية مضادة للهوائيات
(D) إن المعالجة التجريبية للخمج البطني بمضادات الجراثيم يجب دائماً أن تشمل الجيل الثالث من السيفالوسبورينات
(E) إن مشاركة الأمبيسلين مع الجنتاميسين تزود بتغطية جيدة لجميع العوامل الممرضة المحتملة

3. إذا تم تعديل النظام العلاجي لدى هذا المريض حيث أصبح يتضمن الميترونيدازول:
(A) يجب مراقبة المريض من أجل إمكانية إصابتها بداء المبيضات
(B) يجب استثناء الجنتاميسين من النظام العلاجي
(C) يجب استعمال الميترونيدازول وريدياً
(D) يجب استثناء الأمبيسلين من النظام العلاجي
(E) التغطية سوف تشمل المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيللن

4. أي من المركبات التالية تستعمل موضعياً لمعالجة الجرب والقمل؟
(A) Lindane
(B) Mupirocin
(C) Nitrofurazone
(D) Polymyxin B
(E) Silver sulfadiazine

5. تستعمل أملاح Methenamine كمطهرات بولية، والسبب أنها ذات فعالية قليلة كمضادة للجراثيم الجهازية هو أنها
(A) لا تمتص إلى الدوران الجهازي بعد تناولها الهضمي
(B) تستقلب بسرعة بالأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(C) تتحول إلى الفورم ألدهيد فقط في pH البول المنخفضة
(D) ركائز من أجل الإفراز الأنبوبي الفاعل
(E) أكثر من 98٪ منها يرتبط ببروتينات البلاسما

6. أي من العبارات التالية حول تأثيرات العوامل المضادة للجراثيم أقل صحة؟
(A) يؤثر البولي ميكسين كمطهر يسبب اضطراب في غشاء الخلية الجرثومي
(B) تظهر المقاومة تجاه النتروفورانتئين بسرعة، وهناك مقاومة متصالبة مع السلفاميدات
(C) يمتلك حمض السالسيليك فعالية مفيدة كمضاد فطري جلدي عند تطبيقه موضعياً
(D) يمكن الوقاية من الإصابة العينية بالمكورات البنية عند الوليد بنترات الفضة
(E) يتثبط الـ Isoleucyl tRNA synthetase بالـ mupirocin

7. أي من المطهرات التالية تعزز شفاء الجروح؟
(A) Cetylpyridium chloride
(B) Chlorhexidine
(C) Hexachlorophene
(D) Iodide
(E) ليس كل ما ذكر أعلاه

8. رجل عمره 22 عاماً مصاب بالسيلان البني يجب أن يعالج بالـ Cefixime وسوف يحتاج لدواء آخر ليعطي تغطية لاحتمال وجود التهاب إحليل ناجم عن *الكلاميديا التراخومية*. أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تكون فعالة في التهاب الإحليل بغير المكورات البنية؟
(A) Azithromycin
(B) Ciprofloxacin

(C) Erythromycin
(D) Nrtrofurantoin
(E) Tetracycline

9. مريض مصاب بالإيدز لديه ارتفاع شديد بالـ RNA الفيروسي. عندما كان الدم يسحب من المريض سقط السيرنك عرضياً على الأرض ملوثاً إياها، التي صنعت من مادة تنفذ إليها السوائل. الطريقة الأمثل لمعالجة هذه الحالة

(A) استبدال تام لذلك الجزء الملوث من الأرضية
(B) تنظيف الأرض بالماء والصابون
(C) تشميع وختم الغرفة وإزالة التلوث باستعمال ايتلين أكسيد
(D) تنظيف الأرض بـ 10٪ من محلول التنظيف المنزلي المبيض
(E) تعديل الدم المراق باستخدام برمنغنات البوتاسيوم

توجيهات (العبارات 10-16): تتبع هذه الأسئلة المتصالبة في هذا القسم والمؤلفة من قائمة عن الأحرف بعدة عبارات مرقمة. لكل عبارة مرقمة، اختر حرفاً واحداً فقط حيث يكون الأقرب إليها. يمكن اختيار كل حرف مرة، أو أكثر أو لا يتم اختياره مطلقاً.

(A) Benzalkonium chloride
(B) Chlorhexidine
(C) Formaldehyde
(D) Halazone
(E) Hexachlorophene
(F) Methenamine
(G) Metronidazole
(H) Naldixic acid
(I) Nitrofurantoin
(J) Polymyxin B
(K) Salicylic acid

10. يستعمل هذا المركب على شكل أقراص لتعقيم مياه الشرب. في حال وجود كمية كبيرة من المواد العضوية، فقد لا يتم استئصال *الكيسات الأميبية*.

11. يمتلك هذا العامل فعالية ضد الجراثيم سلبية الغرام الخامجة للجهاز البولي. ولكن المقاومة قد تظهر خلال كورس المعالجة. وهناك مقاومة متصالبة مع Cinoxacin. لا يمتلك الدواء تأثير مضاد للجراثيم الجهازية.

12. الاستعمال اليومي للفينول ينجم عنه ترسبات على الجلد لها تأثير مثبط لنمو الجراثيم. قد يمتص المركب ويسبب تأثيرات عصبية عند الولدان عندما يستعمل كعامل مضاد للمكورات العنقودية.

13. الاعتلالات العصبية أكثر احتمالاً أن تحدث باستعمال هذا العامل عندما يستعمل عند مرضى سوء وظيفة الكلية. قد يسبب الدواء انحلال دم حاد عند مرضى عوز G6PD.

14. يدخل هذا المركب بشكل شائع في تركيب الصوابين المستعملة كمطهرات ولإجراءات التنظيف الجراحي. وهذا المركب يمتلك فعالية دنيا ضد الزوائف والمتفطرات.

15. كمطهر بولي، هذا العامل غير فعال في معالجة أخماج السبيل البولي الناجمة عن المتقلبات. قد يحدث تعاكس تبادلي إذا استعمل هذا الدواء بشكل متوافق مع السلفاميدات.

16. تناول الإيثول مع هذا الدواء سوف يسبب غثيان، إقياء، مغص بطني، توهج، صداع لدى بعض المرضى.

توجيهات (العبارات 17-20): تتبع هذه القصة التاريخية بأسئلة مناقشة. دون اختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في أخر قسم الإجابات.

امرأة عمرها 41 عاماً، بعد عودتها من رحلة إلى مكسيكو، وهي مقيمة في الـ Newyork أصيبت بإسهال منذ حوالي أسبوع تم شفاءه عفوياً. لا تشعر بأنها بصورة جيدة لمدة أربع أشهر لاحقة، ولديها عدم راحة بطنية أصبحت شديدة الألم مع حمى (بدون أعراض معوية). لم يكن هناك قصة يرقان، حصاة مرارة، أو التهاب كبدي، ولكن كان يشك بوجود التهاب حاد في الطرق الصفراوية، تم قبول المريضة في المشفى لتثبيت بأن الطرق الصفراوية طبيعية بإجراء تصوير طرق صفراوي فموي (oral cholecystogram).

بعد الدراسات الشعاعية، حدث الإسهال ثانية. تم إحالة المريضة إلى معهد أخر وعولجت بدئياً بالميترونيدازول،

أمبيسلن والجنتاميسين بافتراض وجود كبدية أو التهاب طرق صفراوي حاد مع خراجات كبدية. فيما بعد كانت الاختبارات المصلية لخمج الأميبيا إيجابياً، وبإجراء سكان scans للكبد والطحال تبين وجود الخراجات. بناء على هذه الموجودات تم إيقاف الجنتاميسين والأمبيسلن.

تحسنت حالة المريضة بعد عشرة أيام من الكورس العلاجي الفموي من الميترونيدازول والتتراسيكلين. أصبحت دون حمى، واختباراتها المصلية من أجل خمج الأميبيا أصبح سلبياً. أعطي Iodoquinol فموياً لمدة 3 أسابيع، وأظهرت متابعة الفحوص شفاء تجاويف الخراجات ولم تتكرر الأعراض.

17. ما هي الأسباب الشائعة الأكثر احتمالاً للإسهال عند سائح بعد رحلة إلى دولة أمريكية مركزية؟ هل يجب معالجة مثل هذه الحالات من إسهال المسافرين بالمضادات؟
18. ما هي الفعالية المضادة للجراثيم للأمبيسلن والجنتاميسين المستعملة في هذه الحالة؟
19. لماذا استمر باستعمال الميترونيدازول بعد إيقاف الصادين أعلاه؟ لماذا أضيف التتراسيكلين إلى النظام العلاجي؟
20. ما هو سبب استعمال المعالجة الفموية مع الـ iodoquinol لمدة ثلاثة أسابيع؟

الأجوبة

1. الزوائف والجراثيم سلبية الغرام الأخرى سببت إنتانات تالية لاستعمال Cationic surfactanis، ناجمة جزئياً عن تشكلها لقشرة رقيقة (film) على الجلد حيث يمكن أن تعيش تلك المتعضيات الدقيقة. إضافة لأن بعض المتعضيات سلبية الغرام قادرة على النمو في المحاليل الحاوية على أملاح benzalkonium. قد يحدث النمو الجرثومي أيضاً في المحاليل من Povidone-Iodine. الجواب (B).
2. إن الإنتان البطني غالباً ما يكون بخمج مختلط والعوامل الممرضة الأكثر احتمالاً هي العصوانيات الهشة. الأنتروباكتريا، *المكورات المعوية البرازية*. إن نظام المضادات الذي يشمل الأمبيسلين والجنتاميسين سوف لن يسيطر على العصوانيات الهشة. المعالجة التجريبية في هذه الحالة يجب أن تشمل دواءاً فعالاً ضد هذا العامل. مثل الميترونيدازول، Clindamycin, cefotetan, cefoxitin أو imipenem. الجواب (C).
3. الخمج الإضافي الفطري، خاصة الناجم عن *المبيضات البيض*. يحدث غالباً خلال المعالجة بالميترونيدازول. في غالبية حالات الإنتان البطني يعطى الميترونيدازول تسريب وريدي بطيء. يجب المحافظة على الأمبيسلين والجنتاميسين حتى يتم السيطرة على الإنتان، عند هذا الوقت تكون الجراحة مستطبة. لا تملك الميترونيدازول فعالية ضد الهوائيات. لا تغطي المشاركة بين الأمبيسلين، جنتاميسن والميترونيدازول المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين. الجواب (A).
4. من العوامل المدونة، فقط الـ Lindane هو الفعال في الجرب والقمل. وهناك اهتمام حول الامتصاص الجهازي لهذا المركب المطبق موضعياً، الذي قد يسبب سمية عصبية. ويحتمها العرضي من قبل الأطفال يسبب اختلاجات. الجواب (A).
5. عندما يكون pH <5.5، يحرر الـ methenamine الفورم ألدهيد، الذي هو مضاد جرثومي. يمكن تحقيق هذا pH في البول ولكن لا يمكن تحقيقه في أي مكان آخر في الجسم. يعطى أحياناً حمض الأسكوربيك مع methenamine لضمان pH بولي منخفض. الجواب (C).
6. تتطور المقاومة الدوائية السريرية ببطء شديد باستعمال nitrofurantoin كمطهر بولي. لا يوجد مقاومة متصالبة بين الدواء والأدوية الأخرى المستعملة في معالجة الأخماج الجرثومية للسبيل البولي. الجواب (B).
7. لا يوجد مطهر جرثومي قيد الاستعمال لديه القدرة على تعزيز شفاء الجروح، وغالبية المواد تعمل على عكس ذلك عموماً، فإن تنظيف التسحجات والحروق السطحية بالماء والصابون هو فعال تماماً وأقل أذية من تطبيق المطهرات الموضعية. الجواب (B).
8. إن الأخماج البولية الناجمة عن *الكلاميديا التراخومية* أقل احتمالاً أن تستجيب على جميع الأدوية المدونة ما عدا النتروفورانتوئين الذي يمتلك فعالية ضد العديد من العوامل الممرضة الجرثومية في السبيل البولي باستثناء *العصيات الزرق (الزوائف)* وسلالات المتقلبات. الجواب (D).
9. تحتوي المنظفات المبيضة المنزلية على الصوديوم hypochlorite. تحديد المبيض بنسبة 10:1 يكون فعال في تطهير الدم المراق على السطوح النفوذة للسوائل. بإضافة لقدرته على تعطيل HIV فإن محاليله تمتلك فعالية مطهرة ضد الفيروسات مثل فيروس التهاب الكبد B. الجواب (D).
10. إن إضافة 4–8 ملغ من الـ Halazone لكل ليتر من الماء سوف يعقم غالبية عينات الماء في حوالي 30 دقيقة، ولكنه سوف لن يقتل كيسات *المتحول الزحاري النسيجي*. الجواب (D).
11. Naldixic acid، هو كينولون يتشابه بنيوياً مع الـ Cinoxacin. كلا الدوائين يستعملان في معالجة أخماج السبيل

البولي، وقد تحدث مقاومة متصالبة. قد تخفض مشتقات الكينولون من عتبة الاختلاج عند الأشخاص المستعدين لذلك. الجواب (**H**).

12. إن تكرار حمام الولدان بالـ hexachlorophene للوقاية من مستعمرات المكورات العنقودية قد يسمح بحدوث امتصاص جهازي، الذي يؤدي إلى تأثيرات عصبية (مثل تنكس المادة البيضاء الاسفنجي الشكل). الجواب (**E**).

13. تحدث تفاعلات انحلال الدم الحاد عند مرضى عوز G6PD عند استعمال أدوية ذات تأثير مؤكسد والتي تشمل مضادات الملاريا، نالديكسيك أسيد، السلفاميدات، والنتروفوران. قد يحدث اعتلال عصبي متعدد شديد مع تنكس العصب الحسي والحركي باستعمال النتروفورانتوئين. هذه التفاعلات أكثر احتمالاً أن تحدث عند مرضى سوء وظيفة الكلية. الجواب (**I**).

14. الكلورهكسيدين هو بيغوانيد يحدث اضطراب في الأغشية السيتوبلاسمية خاصة للجراثيم إيجابية الغرام. هذا العامل أقل فعالية ضد الزوائف والمنشارية. الاستعمالات بالمشفى تضم غسل الأيدي، تنظيف الجروح، وتحضير الجلد المهيئ للعمل الجراحي. الجواب (**B**).

15. إن فعالية الـ methenamine كمطهر بولي تنجم بشكل رئيس عن تحرر الفورم ألدهيد في pH حامضي. السلفاميدات قد تشكل مركبات غير منحلة مع الفورم ألدهيد ينجم عنها تعاكس تبادلي. إن المتقلبات تقلون البول وبالتالي تمنع من تحرر الفورم ألدهيد. الجواب (**F**).

16. يثبط الميترونيدازول الدهيد ديهيدروجيناز قد يسبب تفاعل شبيه بالديسلفيرام عند المرضى الذين يتناولون مشروبات كحولية أثناء تناول الدواء. الجواب (**G**).

17. الأسباب الشائعة لإسهال المسافرين هي أخماج ناجمة عن الكولونيات الجرثومية والفيروسات. غالبية هذه الأخماج تحدد نفسها، وعادة ما يكفي إعاضة السوائل والشوارد. الصادات (مثل دوكسي سيكلين، TMP-SMX) تفيد كعوامل وقائية ضد مثل هذه المتعضيات ولكن غير فعالة في الأخماج الهضمية الناجمة عن الفيروسات، وفعاليتها قليلة ضد الأوالي الهضمية.

18. لقد تم شمل الأمبيسلين والجنتاميسين في النظام العلاجي على أساس احتمال وجود إصابة جرثومية في التهاب طرق الصفراوية الحاد، الذي وضع كتشخيص سريري بدئي. ليس هناك دواء فعال ضد خمج الأميبيا. سوف يغطي الأمبيسلين المكورات العقدية (بما فيها المكورات المعوية) وبعض متعضيات معوية سلبية الغرام، والجنتاميسين فعال ضد العصيات سلبية الغرام الهوائية. لا يوجد دواء فعال بشكل جيد ضد اللا هوائيات سلبية الغرام، والجراثيم اللا هوائية هي السبب الرئيس لخراج الكبد الجرثومي.

19. أدى تأكيد التشخيص بالداء الأميبي لتعديل العلاج إلى الميترونيدازول، الذي يمتلك فعالية في غالبية الحالات الداء الأميبي خارج اللمعة. التتراسيكلين الفموي هو مثبط للجراثيم التي ترافق *المتحول النسيجي* في الأمعاء.

20. lodoquinol (diloxanide furoate) ليس فعالاً في داء الأميبي المعوي الشديد أو في خراج الكبد الأميبي. تستعمل هذه الأدوية في الداء الأميبي المعوي غير العرضي، لمعالجة الخمج الحالي في الأمعاء، والاستئصال الكلي للأوالي للوقاية من تكرار المرض (انظر الفصل 53).

الاستعمال السريري للصادات 51

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين الخطوات التي يجب أن تتخذ قبل البدء بالمعالجة التجريبية المضادة للجراثيم.
- وصف أهمية اختبار التحسس وتحليل مستويات الدواء المصلية أو معايرة المبيد الجرثومي في المعالجة الكيميائية المضادة للجراثيم.
- تحديد الأدوية المضادة للجراثيم التي تحتاج تعديلات رئيسة في الجرعة لدى تبدل الوظيفة الكلوية أو الكبدية، أو عندما يستعمل التحال.
- تدوين أسباب مشاركة الأدوية المضادة للجراثيم والآليات المحتملة للتساند الدوائي.
- وصف الأسس المستبطنة في المعالجة الوقائية بمضادات الجراثيم وإعطاء أمثلة عن الاستعمال الشائع في الوقاية الجراحية وغير الجراحية.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 51-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
المعالجة الوقائية بالصادات	استعمال أدوية الصادات لإنقاص خطورة الإنتان
المعالجة الدوائية بمشاركة الصادات	استعمال اثنان أو أكثر من الأدوية معاً لتزيد من فعاليتها أكثر من استعمال كل دواء بشكل مفرد
المعالجة التجريبية (الافتراضية) بالصادات	البدء بالمعالجة الدوائية قبل تحديد نوعية العامل المرض
التركيز المثبط الأدنى (MIC)	تقدير حساسية العوامل المرضة تجاه الدواء من أجل مقارنتها مع المستويات الدموية أو النسيجية المتوقعة
اختبار الحساسية	طرق مخبرية تستعمل لتقدير حساسية العامل المرض المعزول تجاه الصادات

المفاهيم

A. **الطرق الإرشادية في المعالجة بالصادات:** المعالجة التجريبية بالصادات هي معالجة تبدأ قبل تحديد نوعية العامل المرض بناء على فرضية وجود الإنتان الذي يتطلب العلاج الدوائي مباشرة. قبل البدء بمثل هذه المعالجة، فمن المقبول بالممارسة وضع تشخيص سريري للخمج الجرثومي، الحصول على عينات للتحليل المخبري، وضع تشخيص بيولوجي حيوي، التقرير فيما إذا كانت المعالجة تسبق نتائج الاختبارات المخبرية، وأخيراً اختيار الدواء أو الأدوية المثالية. تعطي الدراسات التي يتم نشرها سنوياً قوائم حديثة بأدوية الصادات المفضلة من أجل العوامل المرضية المحددة. تزود مثل هذه القوائم بمرشد مفيد للمعالجة التجريبية مبنياً على تشخيص بيولوجي حيوي افتراضي. جدول 51-2 بين الأدوية الحالية المفضلة والعوامل البديلة من أجل العوامل المرضة الشائعة المختلفة.

B. **أسس المعالجة بالصادات:** إن المعالجة بالصادات للأخماج المثبتة يجب أن تتبع المبادئ التالية:

1. **اختبار التحسس:** إن نتائج اختبار التحسس يتم فيها تقدير حساسية الدواء تجاه العامل المرض. تنبأ هذه النتائج بالتركيز المثبطة الأدنى.

الجدول 51-2:أمثلة عن المعالجة التجريبية بالصادات مبينه على الأمراضية البيولوجية الحيوية.

العامل الممرض	الأدوية المفضلة	الأدوية البديلة
المكورات إيجابية الغرام المكورات الرئوية	بنسلين G، أمبيسلين إذا تحسس، غير ذلك الفانكومسين ± الريفامبين	سيفالوسبورين، فلوروكينولون، ماكروليد
المكورات العقدية (شائعة)	بنسلين G، أمبيسلين	سيفالوسبورين، ماكروليد
المكورات العنقودية (المفرزة للبنسليناز)	البنسلين المقاوم على البنسليناز	سيفالوسبورين، فانكومسين، ماكروليد
المكورات العنقودية (المقاومة على الميثاسلين)	فانكوميسن	VRSA*: linezolid أو SMX-TMP ستربتوغرامين
المكورات المعوية البرازية	بنسلين G + جنتامسين	فانكوميسين + جنتامسين
المكورات سلبية الغرام المكورات البنية	سيفالوسبورين، فلوروكينولون SMZ-TMP	أمينوغلوكوزيد، بنسلين واسع الطيف
الشيغلا والسالمونيلا	الفلوروكينولون	SMX-TMP، أمبيسلين، الجيل الثالث من السيفالوسبورين.
انتروباكتر، سيتروباكتر المتشارية	SMZ-TMP, Imipenem الفلوركينولون	بنسلين واسع الطيف، أمينوغلوكوزايد
المستدميات	سيفوروكسيم، أو جيل ثالث من السيفالوسبورين	SMZ-TMP، كلورا مفينكول
العصيات الزرق	أمينوغلوكوزيد + بنسلين واسع الطيف	Imipenen, Aztreonam, Ceftazidim
العصوانيات (نظيرة الجرثومية) الهشة	ميترونيدازول، كليندامبسين	Impenen، سينوتيتان، سيفوكيتين، كلورافينكول، أمبسلين سلبكتام
متفرقات *المتفطرة الرئوية*	ماكروليد أو فلوروكينولون	دوكسي سيكلن
اللولبية الشاحبة	بنسلين -G	ارثيرومسين، تتراسيكلين

*VRSA: المكورات العنقودية المقاومة على الفانكومسين

(MICs) مقارنة مع المستويات الدموية أو النسيجية المتوقعة. الطريقتان الأكثر شيوعاً لاختبار التحسس هما الانتشار القرصي (Kirby-vauer) وتمديد broth. بعض أنواع الجراثيم (مثل المكورات البنية، المكورات المعوية، *المستدميات النزلية*) يمكن أن تتبادل الاختبار المباشر للبيتالاكتاماز، حيث أن نماذج التحسس تكون متطابقة لكل السلالات ما عدا المفرزة البيتالاكتاماز.

2. **تركيز الدواء في الدم:** قد يكون من الملائم قياس تركيز الدواء في الدم عندما تستعمل عوامل ذات هامش علاجي ضيق (مثل الامينوغلوكوزايد، الفانكومسين) وعندما تكون الاستجابة السريرية قليلة تجاه النظام العلاجي الدوائي.
3. **المعايرات المصلية للمبيد الجرثومي:** في بعض الأخماج حيث أن دفاعات المضيف قد تساهم في الشفاء بشكل قليل، فإن المعايرة المصلية للمبيد الجرثومي يمكن أن تؤكد الاختيار الملائم للدواء والجرعة. مصل ذو تمديد تسلسلي يحضن مع كميات قياسية من العامل الممرض المعزول من المريض، إن القتل في تمديد 1:8 عموماً يعتبر مقنعاً.
4. **طريق الإعطاء:** تفضل الطرق الخلالية في معالجة غالبية الحالات الإنتانية الجرثومية الخطيرة. الكورامفينكول، الفلوروكينونونات، SMX-TMP قد تكون فعالة من طريق الفم.
5. **مراقبة الاستجابة العلاجية:** يجب مراقبة الاستجابة العلاجية في المعالجة الدوائية سريرياً وبيولوجيا حيوياً (مخبرياً) لكشف تطور المقاومة أو خمج إضافي. تعتمد مدة المعالجة الدوائية على العامل الممرض (كورس علاجي مطول في أخماج الفطور والمفطورات)، ومكان الإنتان (مثل التهاب الشغاف، ذات العظم والنقي تتطلب معالجة دوائية أطول) وعند مرضى مثبطي المناعة.
6. **الفشل السريري في المعالجة بالصادات:** يمكن أن تنجم عدم كفاية الجواب السريري أو المخبري من أخطاء في اختبارات المخبر، مشاكل في الدواء.

(اختبار غير صحيح، ضعف قدرة اختراقها للنسيج، عدم كفاية الجرعة)، المريض (ضعف دفاعات المضيف، خراجات غير مفجرة) أو العامل الممرض (مقاومة، خمج إضافي).

C. العوامل التي تؤثر على استعمال الصادات

1. **مقارنة التأثيرات المبيدة والمثبطة للجراثيم:** تشمل الصادات كمثبط للجرثوم: الكليندامسين، ماكروليدات، السلفاميدات والتراسيكلينات. إن التراكيز الدوائية المثبطة لنمو الجراثيم أقل بكثير من تلك التي تقتل الجراثيم. تضم الصادات المصنفة كمبيدة للجراثيم الامينوغلوكوزيدات، بيتالاكتام، فلوروكينولونات، الميترونيدازول، غالبية العوامل المضادة للمتفطرات والفانكوميسين. هذه الأدوية المبيدة تمتلك اختلافاً قليلاً بين التراكيز المثبطة لنمو الجراثيم والتراكيز القاتلة للجرثوم. إن الأدوية المبيدة للجراثيم مفضلة في معالجة الأخماج عند المرضى ذوي آليات الدفاع الضعيفة، خاصة المرضى مثبطي المناعة.

بعض العوامل المبيدة للجراثيم (الامينوغلوكوزيدات، الفلوروكينولونات) مبيدة للجراثيم معتمدة على التراكيز **concentxation dependent**. إن تزايد المستويات الدموية العليا (peak) لمثل هذه الأدوية يزيد من نسبة ومدى التأثيرات المبيدة للجراثيم. هذا يكون أحد العوامل المسؤولة عن الفعالية العلاجية للجرعة العالية، مثل إعطاء الامينوغلوكوزيدات مرة واحدة يومياً. عوامل مبيدة للجراثيم أخرى (بيتالاكتام، الفانكوميسن) تبيد الجراثيم معتمدة على الزمن **time-dependat**. حيث يكون التأثير القاتل للصادة غير معتمد على تركيز الدواء ويدوم هذا التأثير فقط عندما يحافظ على المستويات الدموية أعلى من التركيز المبيد للجرثوم الأدنى (MBC).

إن تثبيط النمو الجرثومي بحيث يستمر حتى بعد هبوط التراكيز الدموية للصادة إلى مستويات منخفضة يدعى **التأثير المتأخر للصادة (Postamtibiotic effect (PAE**. إن آلية الـ PAE غير واضحة، ولكن ربما تعكس الزمن المتأخر الذي تحتاجه الجراثيم لتركيب الأنزيمات والمكونات الخلوية، حيث من المحتمل أن يستمر الصاد في موقع التأثير، أو تتعزز حساسية الجرثوم تجاه البلعمة وآليات الدفاع الأخرى. قد تكون الـ PAE عامل آخر يساهم في الفعالية السريرية لإعطاء الامينوغلوكوزيدات جرعة عالية مرة واحدة يومياً.

2. **آليات اطراح الدواء:** إن تبدلات الوظيفة الكلوية والكبدية، واستعمال التحال، يمكن أن يؤثر على الحرائك الفارماكولوجية للصادات وربما يكون من الضروري تعديل الجرعة. إن الآليات الرئيسة لاطراح الصادات الشائعة الاستعمال موضحة في الجدول 51-3. في حال شح البول (تصفية الكرياتينين <5 مل/دقيقة)، فإن نصف العمر الاطراحي للأدوية التي تطرح عن طريق الكلية يزداد بشكل ملحوظ، عادة يكون من الضروري إنقاص الجرعة الدوائية بشكل رئيس. الارثيروميسن، كليندامسين، كلورامفينكول، ريفامبين، والكيتوكونازول هي استثناءات لا تحتاج لتبديل جرعتها عند مرضى قصور الكلية. عند مرضى سوء الوظيفة الصفراوية، أو تشمع الكبد قد يحتاج لإنقاص الجرعة للأدوية التي تخضع للاطراح الكبدي والتحال، حيث تنقص بشكل ملحوظ من المستويات البلاسمية العديد من الصادات. جرعات إضافية من هذه الأدوية قد تكون مطلوبة لإعادة تحقيق مستويات بلاسمية فعّالة بعد هذه الإجراءات. تشمل الأدوية التي لا تنزع من الجسم بالتحال الدموي الامفوترسين B، tetracyclines, nafcillin, erythromycin, ceftriaxone, cefoperazone، cefonicid والفانكوميسن.

3. **الحامل والوليد:** إن المعالجة بالصادات خلال الحمل وفي مرحلة الوليد تتطلب اهتماماً خاصاً. تسبب التراسيكلينات سوء تصنع الميناء وتثبط النمو العظمي. السلفاميدات، بإزاحتها البيلروبين من ألبومين المصل، قد تسبب اليرقان النووي عند الوليد، قد يسبب الكلورامفينكول متلازمة الطفل الرمادي. أدوية أخرى يجب أن تستعمل بحذر شديد خلال الحمل تشمل غالبية مضادات الفيروسات ومضادات الفطور ولا يوصى باستعمال الفلوروكينولونات عند الحامل أو عند الأطفال بسبب تأثيراتها المحتملة على نمو الغضاريف.

الجدول 51-3: اطراح الصادرات الشائعة الاستعمال.

طريق الاطراح	الأدوية أو المجموعات الدوائية
كلوي	Amphotericin B, aminglycosides, acyclovir, Imipenem غالبية البنسلينات، غالبية الكيتولونات، السلفاميدات، تتراسيكلينات (عدا الدوكسي سيكلين)، SMZ-TMP، فانكوميسين
كبدي	امفوترسين B، أمبيسلين، سيفوبيرازون، كلورامفينكول، كيندامسين، أريثروميسين، ايزونيازيد، كيتوكونازول، nafcillin، ريفامبين
التحال الدموي	الأسيكلوفير (وغالبية العوامل المضادة للفيروسات)، أمينوغلوكوزيدات، سيفالوسبورينات (ليس cefonicid, cofiriaxone, cefoperazone)، البنسلينات (عدا نافسيلين)، السلفاميدات

4. **التداخلات الدوائية:** تحدث التداخلات أحياناً بين مضادات الجراثيم والأدوية الأخرى (انظر الفصل 61). تشمل التداخلات التي تعزز السمية الكلوية أو الأذنية عندما تعطى الأمينوغلوكوزيدات مع مدرات العروة، الفانكوميسين أو السيزيلاتين. إن العديد من الأدوية التي تتداخل مع السلفاميدات تقوم على المنافسة على الارتباط ببروتينات البلاسما وتشمل هبوط سكر الدم الشديد بالسلفونيل بوريا وتفاقم نقص البروثرمبين الدم بالـ warfarin. يحدث تفاعل شبيه بالديسلفيرام لدى تناول الأثيانول مع المتيرونيدازول، ومع TMP-SMZ ومع العديد من السيفالوسبورينات (انظر الفصل 43). يثبط الارثيروميسين الاستقلاب الكبدي للعديد من الأدوية مثل quindine, phenytoin, loratidine, lidocaine, sildenafil, theoplylline, clozapine وwarfarin. تثبط مضادات الفطور الأزوتية (مثل الكيتوكونازول) استقلاب الكافئين، الكاريامازين، والسيكلوسبورين، مثبطات HMG-CoA ريدكتاز، ميتادون، موانع الحمل الفموية، الفينيتوئين، سيلدنافيل، الفيراباميل، والزيدوفودين. الـ Rifampin، هو محرض للأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء ينقص من تأثيرات الديجوكسين، الكيتوكونازول، موانع الحمل الفموية، البروبرانولول والكيندين والورفارين.

D. **المشاركة الدوائية للصادات:** قد يستطب المعالجة المتعددة بالصادات في الحالات السريرية التالية:

1. **الحالات الاسعافية:** في الأخماج الشديدة (خاصة إنتان الدم، التهاب السحايا)، يلجأ إلى المشاركة بالصادات بشكل تجريبي لتثبيط جميع العوامل المرضة المحتملة.
2. **تأخير المقاومة:** يستطب مشاركة الصادات في الحالات التي تظهر فيها المقاومة بسرعة وتضعف فرصة الشفاء. لهذا السبب المشاركة الدوائية تعتبر ذات أهمية خاصة في معالجة السل.
3. **الأخماج المختلطة:** قد تكون مشاركة متعضيات متعددة مسؤولة عن بعض الأخماج. مثال ذلك إنتانات البريتوان التي يمكن أن تنجم عن عدة عوامل ممرضة (مثل اللاهوائيات والكولونيات)، فقد تتطلب المشاركة الدوائية لتحقيق التغطية. إن الأخماج الجلدية غالباً ما تنجم عن جراثيم مختلطة، فطور وفيروسات.
4. **لتحقيق تأثيرات متساندة:** إن استعمال المشاركة الدوائية ضد عامل ممرض معين قد ينجم عن تأثير أكبر من استخدام دواء واحد. مثال ذلك استعمال البنسلين مع الجنتامسين في التهاب الشغاف بالمكورات المعوية، استعمال النبسلين الواسع الطيف مع الامينوغليكوزيدات في أخماج *العصيات الزرق*، ومشاركة الأمفوترسين B مع الفلوسيتوزين في التهاب السحايا المستخفيات.

باستخدام مصطلح التأثيرات المبيدة للجرثوم، فإن نتائج مشاركة صادين قد تكون ليس ذات أهمية، تساندية، تقوية، أو تعاكسية. (انظر الفصل 61). مثل هذه التأثيرات قد تكون أكثر وضوحاً في الزجاج مما هي في المستويات السريرية. بعض الآليات التي يمكن اعتبارها ذات نتائج تساندية:

a. **الحصار التسلسلي:** قد تثبط الأدوية المشتركة اثنان أو أكثر من خطوات السبيل الاستقلابي. مثال ذلك التري ميتوبريم السلفاميتوكسازول (TMP-SMZ) تحصر خطوات مختلفة في تشكل حمض تتراهيدروفوليك.

b. **حصار الأنزيمات المعطلة للدواء:** clavulanic acid، sulbactam، tazobactam جميعها تثبط النبسليناز وغالباً ما تشرك مع أدوية البيتالاكتام الحساسة على النبسليناز.

c. **تعزيز التقاط الدواء:** تزداد نفوذية الامينوغليكوزيدات بعض تعرض جراثيم معينة للصادات المثبطة لجدار الخلية (مثل البيتالاكتام) يعتقد أنها تمتلك بعض التأثيرات التساندية.

E. **المعالجة الوقائية بالصادات:** يمكن تلخيص المبادئ العامة للمعالجة الوقائية بالصادات بالآتي: (1) يجب أن توجه الوقاية دائماً باتجاه عامل ممرض معين، (2) يجب عدم تطور المقاومة خلال فترة استعمال الدواء، (3) يجب أن تستعمل المعالجة الوقائية لمدة محدودة، (4) يجب استعمال جرعات علاجية تقليدية، و (5) يجب استخدام المعالجة الوقائية فقط في حالات التأكد من **الفعالية الدوائية**.

يبين الجدول 51–4 أمثلة عن الحالات السريرية غير الجراحية الشائعة حيث تكون الوقاية باستعمال الصادات الفعّالة. الوقاية غير الجراحية، ذكرت في الفصول الأولى والتي تضم الوقاية من أخماج الحمة المضخمة للخلايا وأخماج HIV، الانفلونزا، المكورات السحائية والسل. على الرغم أنه في بعض الأحيان تكون أقل فعالية فإن الوقاية باستعمال الصادات تعتبر شائعة في جروح العضات الحيوانية والبشرية والتهاب القصبات المزمن. يعطى المريض المصاب بنقص الكريات البيض الشديد غالباً معالجة وقائية بالصادات.

يجب أن يحدد الاستعمال الوقائي للصادات بعد العمل الجراحي حيث يشمل الإجراءات التي تترافق بإنتان أكثر من 5٪ في الحالات غير المعالجة في الظروف المثالية. يجب أن تتضمن الوقاية المبادئ المدونة أعلاه، باختيار الدواء بناء على المتعضية الخامجة الأكثر احتمالاً ويبدأ بالعلاج فقط قبل الجراحة

الجدول 51-4:أمثلة عن الوقاية بالصادات للحالات غير الجراحية مع فعالية مثبته.

المرض المراد الوقاية منه	الحالات التي تستخدم فيها الوقاية	الأدوية	تعليق
التهاب الشغاف	الجراحات الفموية أو السنية عند مرضى ذوي الخطورة العالية*	اموكسيلين (فموي) أو امبيسلين (وريدي)	في حال فرط التحسس من البنسلين يعطى كليندامايسين (فموي) أو الفانكومايسن (وريدي)
الحلأ التناسلي	الأخماج المتكررة (أكثر من 4 مرات/سنة)	الاسيكلوفير	فعالية ممتازة
السيلان البني	تماس مع حالة محددة	Ceftriaxone, cefixime	Ciprofloxacin and ofloxacin هي علاجات بديلة
	عند الوليد	نترات الفضة	
التهاب الأذن الوسطى	الإنتان المتكرر	الاموكسسلين	فعاليته جيدة
الحمى الرثوية	قصة حمى رثوية أو مرض قلبي رثوي	بنزاتين بنسلين G .	فعالية ممتازة
أخماج السبيل البولي	الإنتان المتكرر	SMZ-TMP	بشكل بديل، عالج كل هجمة

* تشمل عوامل الخطورة الدسامات القلبية الصنعية، تشوهات قلبية خلقية، التهاب شغاف سابق، سوء وظيفة دسامية رثوية، وهط الدسام التاجي مع قصور دسامي.

ويستمر خلال العملية. إن الجيل الأول من السيفلوسبورينات (مثل cefazolin) غالباً ما يختار الـ cefoxitin وcefotetan الذي يستعمل عند مرضى الجراحة الذين لديهم خطورة الإصابة بالجراثيم اللاهوائية. الحالات الجراحية التي تكون فيها المعالجة الوقائية مفيدة (أو تستعمل بشيوع) تضم جراحات هضمية، استئصال رحم عن طريق المهبل، قيصريات، جراحة عظمية مفتوحة، والجراحات السنية عند مرضى الدسامات القلبية والدسامات الصنعية.

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات العبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو متممات العبارة بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-3: مريض مشفى مصاب بالإيدز يتناول أدوية مضادة لفيروس الروتافيروس، ولكن لا يتناول معالجة وقائية بالصادات. تطور لديه إنتان دم وحمى توقع أنها ناجمة عن العصيات سلبية الغرام. المعالجة سوف تضم الصادات، والأدوية والتي تضم أمينوغلوكوزيدات، سيفالوسبورينات والفلوروكيفولونات وImipenem.

1. إن المعالجة بالصادات عند هذا المريض المثبط المناعة بشدة يجب أن لا تبدأ قبل
   - (A) تحديد العامل المرض بالمخبر البيولوجي الحيوي
   - (B) أخذ العينات إلى المخبر وفحصها
   - (C) توفر نتائج تلوين غرام
   - (D) إعطاء أدوية خافضة للحرارة لإنقاص حرارة الجسم
   - (E) توفر نتائج اختبارات التحسس المضاد الجرثومي
2. إذا استعمل الجنتامسين جهازياً في المعالجة لدى هذا المريض، فربما ينصح بمراقبة مستوى الدواء المصلي لأن
   - (A) لأن الدواء غير مستقر في الحمض المعدي
   - (B) تأثيره المضاد للجراثيم سوف يتماكس بالسيفالوسبورينات
   - (C) الجنتامسين ذو سمية دموية
   - (D) الدواء سوف لا ينفذ عبر الحاجز الدموية الدماغي
   - (E) الجنتامسين ذو نافذة علاجية ضيقة
3. يجب أن تعطى مشاركة دوائية لدى هذا المريض لتغطي المتضيات المتعددة أو للحصول على تأثير تساندي. أمثلة من المشاركات الدوائية بالصادات ذات التأثير التساندي المؤكد على المستوى السريري لا تشمل
   - (A) الأمفوترسين B والفلوسيتوزين في التهاب السحايا بالمستخفيات

(B) كاربنسلين وجنتاميسين في أخماج الزوائف
(C) النبسلين والتيكارسيللن في التهاب السحايا الجرثومي
(D) البنسلين والفانكوميسين في أخماج المكورات المعوية
(E) تري ميثوبريم وسلفاميتوكسازول في أخماج الكولونيات

العبارات 4-5: مريضة حامل عمرها 27 عاماً لديها قصة التهاب حويضة وكلية سابقة وتطور لديها إنتان طرق تنفسية علوية شديد يبدو أنه ناجم عن عامل جرثومي. تم قبول المريضة في المشفى وسوف يوصف صاد حيوي للمعالجة.

4. افترض بأن الطبيب مهتماً حول تأثير ضعف الكلية على جرعة الدواء لدى هذه المريضة، أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تحتاج إنقاص جرعتها حتى ولو كان الكرياتنين أقل من 15 مل/دقيقة؟
(A) Ampicillin
(B) Cefazolin
(C) Clindamycin
(D) Clindamycin
(E) Trimethoprim-Sulfamethoxazole

5. أي من الصادات التالية يبدو أنها آمنة تماماً لمعالجة الإنتان لدى هذه الحامل المريضة؟
(A) Azithromycin
(B) Clarithromycin
(C) Erythromycin
(D) Sulfadiazine
(E) Tetracycline

6. التداخل الدوائي الشائع الذي يحدث باستعمال أدوية الصادات، خاصة الأدوية ذات الطيف الواسع المضاد للجراثيم هي
(A) تفاعلات شبيهة بالديسلفيرام لدى تناول الأثيانول
(B) ازدياد السمية الأذنية إذا أعطي المريض furosemide
(C) تعزيز التأثير المضاد للتخثر لـ warfarin
(D) ازدياد التأثيرات غير المرغوبة إذا أعطي الأسيتامينوفين كخافض حرارة
(E) ارتفاع الضغط الشرياني بتناول الخمر الأحمر أو الجبنة

7. لا يوجد هناك إثبات بأن المعالجة الوقائية بالصادات ذات فائدة مؤكدة في
(A) تماس مع حالة ذات رئة بالمتفطرات
(B) إسهال المسافرين
(C) تماس مع حالة سيلان بني
(D) إنتان مجاري بولية متكررة
(E) انقلاب تفاعل السلين

8. أي من الآتي ليس آلية مثبته للتساند الدوائي للصادات؟
(A) الدواء A والدواء B يحصران الخطوات المتتالية في السبيل الاستقلابي الجرثومي
(B) الدواء A يعزز تراكم الداء B ضمن الجرثوم
(C) الدواء A يحرض الإنزيمات التي تحول الدواء إلى شكل أكثر قطبية
(D) الدواء A يثبط الأنزيمات التي تعطل الدواء B

العبارات 9-10: مريضة عمرها 48 عاماً قررت إجراء استئصال رحم عن طريق المهبل. سوف تستعمل صاد حيوي للوقاية من الإنتان بعد العمل الجراحي. وقد افترض ليكون cefazolin، الجيل الأول من السيفالوسبوزين، بأن يعطى وريدياً بالجرعة الطبيعية العلاجية مباشرة قبل العمل الجراحي ويستمر به حتى تتخرج المريضة من المشفى

9. أي من العبارات التالية حول التدبير الدوائي المستهدف لدى هذه المريضة أقل صحة؟
(A) بدون وقاية، فإن نسبة الإنتان التالي لهذا الإجراء تزيد عن 5٪ في الظروف المثالية
(B) هذا الدواء سوف لن يكون فعالاً ضد نظير الجراثيم (العصوانيات)
(C) العوامل الممرضة المحتملة لم تعد تقاوم هذا الداء بسرعة
(D) الخمج المكتسب بالمشافي سوف يمكن الوقاية منه بالمعالجة خلال مرحلة الإقامة في المشفى
(E) لقد أثبت فعالية الوقاية في هذا النوع من العمل الجراحي

10. إذا خطط لهذه المريضة إجراء جراحة كولونية منتخبة، فالوقاية المثالية ضد الإنتان سوف تكون بإعداد الأمعاء ميكانيكياً واستعمال
(A) Cefotetan وريدي
(B) Ampicillin فموي
(C) erythromycin- neomycin فموي

(D) الجيل الثالث من السيفالوسبورينات وريدي

(E) الفلوروكينولون وريدي

11. أي من الصادات التالية أقل احتمالاً أن تؤثر في الاستقلاب الكبدي للأدوية الأخرى؟
(A) Ampicillin
(B) Chloramphenicol
(C) Erythromycin
(D) Ketoconazole
(E) Rifampin

12. أي من الصادات التالية لا تحتاج إضافة لجرعتها بعد التحال الدموي؟
(A) Ampicillin
(B) Cefazolin
(C) Ganciclovir
(D) Tobramycin
(E) Vancomycin

13. إن استمرار التثبيط النمو الجرثومي الذي قد يحدث بالتعرض المحدود لبعض الصادات يدعى:
(A) تأثير مبيد معتمد على الزمن
(B) تأثير متأخر للصادة
(C) تساند سريري
(D) تأثير مبيد معتمد على التركيز
(E) حصار تسلسلي

14. إذا استعمل الـ ampicillin وpipracillin مشاركة لمعالجة الأخماج الناجمة عن العصيات الزرق فقد تحدث معاكسة. الشرح الأكثر احتمالاً هو ذلك:
(A) كلا الدوائين يشكلان مركب غير منحل
(B) البيبراسيللين يحصر التصاق الامبيسلين على البروتينات الرابطة للبنسلين
(C) يحرض الامبيسلين إنتاج البيتالاكتاماز
(D) الأنزيمات الحالة الذاتية تتثبط بالبيبراسيللن
(E) الامبيسلن هو مثبط لنمو الجرثوم

توجيهات (العبارات 15-20) هذه القصة التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة. دون باختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر قسم الإجابات.

طفلة عمرها 42 شهراً أحضرت للمشفى لغرفة الإسعاف مصابة بالحمى وعلامات تقترح وجود التهاب سحايا جرثومي. قبل شهرين من الآن، عولجت من أجل التهاب أذن وسطى بالسيفاكلور وقد تطور لديها طفح شروي. لا يوجد سجل يؤكد تناولها للقاح المستدميات النزلية نوع b. في المشفى، الطفلة عولجت بالأمبيسلين والكلورامفينكول لمدة 72 ساعة ومن ثم وضعت على الكلورامفينكول لوحده بناء على نتائج الاختبارات المخبرية.

بعد 5 أيام من المعالجة بالصادات، أصبحت المريضة بدون حمى والسائل الدماغي الشوكي عقيم مع مستويات طبيعية للبروتين والغلوكوز. أوقف العلاج الدوائي، ولكن بعد يومين تطور لدى المريضة إقياءات وحمى 40.5م° . السائل الدماغي الشوكي كان عقيماً، ولكن نقل التمنيع الكهربائي المعدل (CLE) كان إيجابياً للمستضد البولي ريبوزيل فوسفات للمستدميات النزلية نوع b. عولجت المريضة لمدة عشر أيام بالـ Ceftriaxone وبقيت دون حمى بعد اليوم الثاني. بمتابعة المعالجة السائل الدماغي الشوكي كان عقيماً، CLE كان سلبياً، وتعداد الكريات البيض والمستوى البروتين عاد للحالة الطبيعية.

15. لماذا تم البدء بالمعالجة بالصادات قبل إتمام الفحوص المخبرية البيولوجية الحيوية؟

16. ما هو النظام العلاجي الموصى به في المعالجة البدئية لالتهاب السحايا الجرثومي المتوقع عند طفل بمثل هذا العمر؟

17. لماذا تم إيقاف المعالجة بالأمبيسلن بعد ثلاثة أيام؟

18. ما هو السبب الأكثر شيوعاً للنكس بعد إيقاف المعالجة بالكلورامفينكول؟

19. ما هو أساس استعمال الـ Ceftriaxone؟

20. ما هي الوقاية التي يجب أن تعطى لهؤلاء ذو التماس المباشر مع الطفل؟

الأجوبة

1. إن التأخر بالمعالجة حتى الحصول على النتائج المخبرية يعتبر غير ملائم في الأخماج الجرثومية الخطيرة، ولكن يجب الحصول على العينات الممكنة لتحديد العامل المرض قبل البدء بالمعالجة الدوائية. الجواب (B).
2. إن مراقبة المستويات البلاسمية للامينوغلوكوزيدات عامل هام لأن هذه ذات الأدوية هامش علاجي ضيق، تحدث السمية عندما تكون المستويات البلاسمية فقط أعلى بـ 3 إلى 4 مرات من التراكيز المثبطة الدنيا. تناقص وظيفة الكلية قد يرفع مستوى الامينوغليكوزيدات إلى مستويات سمية خلال بضع ساعات. الجواب (E).
3. إن مشاركة الصادات ليس دائماً ذات نتائج تساندية. في معالجة التهاب السحايا الجرثومي قد يكون استعمال دوائين ليس أفضل من دواء واحد. مثال مشاركة الامبيسلن مع التراسيكلين يحدث شفاء عند عدد من المرضى المصابين بالتهاب السحايا بالمكورات الرئوية أقل من استعمال الجرعة نفسها من البنسلين لوحدها. الجواب (C).
4. الصادات التي تطرح عن طريق الاستقلاب الكبدي أو الاطراح الصفراوي تشمل الارثيروميسين، سيفوبيرازون، كليندامیسن، دوكسي سيكلين، ايزونيازيد كيتوكونازول والنافسلين. الجواب (C).
5. إن العديد من المجموعات الدوائية من الصاذات آمنة نسبياً عند الحامل وتشمل التبسلينات والسيفالوسبوينات. بينما الازثيروميسين الماكروليدي يبدو أنه آمن. إن استعمال شكل estolate من الاريترومیسین يترافق مع ازدياد حدوث الركودة الصفراوية عند المريضة الحامل. أظهرت الدراسات على حيوانات التجرية بأن الكلاريترومسين ذو سمية فعالة عند الأجنة. الجواب (A).
6. غالباً ما يؤدي الاضطراب في الفلورا الجرثومية للجهاز الهضمي إلى تناقص توافر الفيتامين K، مع تعزيز التأثيرات المضادة للتخثر للكومارينات. الجواب (C). (هل تستطيع تسمية الأدوية المدونة في قائمة التداخلات الدوائية).
7. لقد تم وصف التراسيكلين لأشخاص تعرضوا لذات الرئة بالمتفطرات، ولكن فعالية مثل هذه المعالجة لم يثبت بعد. الجواب (A).
8. ازدياد فعالية الأنزيمات التي تجعل الدواء أكثر قطبية من المحتمل أن تعطل الصادة وسوف لن تؤدي لازدياد فعاليتها المضادة للجراثيم. أمثلة نوعية من تلك الآليات التي ينجم عنها تساند في التأثير تشمل: (A) مشاركة التريميتوبريم مع السلفاميتوكسازول، (B) مشاركة النبسلين مع الامينوغلوكوزيدات، (D) مشاركة كلافولنيك أسيد مع الاموكسسلين. الجواب (C).
9. مع بعض الاستثناءات، إن الاستعمال الوقائي للصادات في الجراحة يجب أن لا يمتد إلى ما بعد العمل الجراحي. يلي الإجراءات الجراحية الروتينية، ازدياد خطورة الخمج الإضافي (ناجم عن اضطراب في الفلورا الجرثومي) لدى مريض المشفى في حال إطالة العلاج الوقائي بالصادات، وهناك أيضاً احتمال لحدوث سمية دوائية. الجواب (D).
10. إن الجيل الثاني من السيفالوسبورينات، والذي يشمل Cefoxitin وcefotetan، هو أكثر من السيفازولين ضد الجراثيم اللاهوائية المعوية، مثل *العصوانيات الهشة* وتستعمل أحياناً للوقاية في العمليات الجراحية الملوثة. ولكن في جراحة الأمعاء المنتخبة فإن غالبية المؤلفين يفضلون الاستعمال الفموي للنيوميسين مع مستحضر قليل الامتصاص مثل الارثيروميسين. في حالات انثقاب الأمعاء، فإن استعمال الجيل الثالث من السيفالوسبورين يكون أكثر ملاءمة. الجواب (C).
11. يمكن أن يتثبط الاستقلاب الكبدي للعديد من الأدوية باستعمال الكلورامفنيكول، الكيتوكونازول، والارثيروميسين. الريفاميسين هو محرض للأنزيمات الكبدية المسؤول عن استقلاب الأدوية. الجواب (A).
12. لا يمكن إزالة الفانكوميسن من الدم بالتحال الدموي، وبالتالي ليس هناك حاجة لتعديل الجرعة. الجواب (E).
13. تمتلك العديد من الصادات تأثيرات على نمو الجراثيم عندما تكون بمستويات دموية أقل من تلك التي تكون بشكل طبيعي مثبطة بالتركيز الأدنى. هذا يدعى بالتأثير المتأخر للصادة (PAE). قد يساهم التأثير المتأخر للصادة في الفعالية السريرية للصادات، خاصة في العوامل المبيدة للجراثيم مثل الامينوغلوكوزيدات، التي تمتلك تأثير قاتل معتمد على التركيز. مثال ذلك استعمال جرعة واحدة يومياً من الامينوغلوكوزايد يكون فعّالاً تماماً كما لو استعمل بالنظام العلاجي التقليدي وأقل احتمالاً أن يحدث السمية. الجواب (B).
14. العصيات سلبية الغرام مثل الانتروباكتر *والعصيات الزرق* تمتلك أنزيمات بيتالاكتاماز المرضة. إن العديد من الصادات البيتالاكتام بما فيها ampicillin وcefoxitin وimipenem تعتبر محرضات قوية لإنتاج البيتالاكتاماز. فعندما تستعمل هذه المحرضات مشاركة مع البنسلين القابل للإماهة (مثل piparacillin). فقد ينتج تعاكس. الجواب (C).
15. المبدئ المقنع للاستعمال العلاجي التجريبي بالصادات بأن يعالج الخمج مبكراً لتفادي الإمراض الخطير أو الموت. إن التهاب السحايا الجرثومي المشتبه به هو مثال كلاسيكي لبدء المعالجة مباشرة. بعد أن يتم أخذ العينات

المناسبة للزرع والتحسس. بناء على التشخيص السريري والتشخيص البدئي المخبري الحيوي. والأخير يجب أن يتضمن القصة، العلامات الفيزيائية وتلوين غرام.

16. العوامل الأكثر احتمالاً المسؤولة عن التهاب السحايا الجرثومي لدى الأطفال فوق عمر ثلاث أشهر هي *المكورات الرئوية والمكورات السحائية*. التهاب السحايا الناجم عن *المستدمية النزلية نوع* b أصبح أقل شيوعاً منذ إدخال اللقاحات المقترنة بالبروتين. ولكن التغطية قد تكون ضرورية إذا لم يكن هناك تسجيل للقاح. يبدأ غالبية الأخصائيين بالأمراض الانتانية معالجة التهاب السحايا المشتبه به عند الأطفال بالجيل الثالث من السيفالوسبورين مثل السيفترياكسون والسيفوتاكسيم (مع الديكساميتازون) ويعتبر الكلورامفينكول الآن دواءاً احتياطياً في التهاب السحايا الجرثومي المشتبه به ومن المحتمل أنه يفيد في حالات فرط الحساسية تجاه السيفالوسبورينات. يعطى الامبيسلن تغطية *للستيريا وحيدة الخلية* ولكن هذه التغطية البيولوجية سوف تكوّن عامل محرض نادر عند الأطفال مضعفي المناعة بمثل هذا العمر.

17. اثبت المخبر البيولوجي الحيوي وجود المستدمية النزلية نوع b وبين ذلك بأن العزل كان إيجابي البيتالاكتاماز. الامبيسلن يتعطل بالبنسليناز ما لم يستعمل مشاركة مع مثبط لهذه الأنزيمات. إن *المستدميات النزلية* نوع b المعزولة المنتجة للبيتالاكتاماز ليست مقاومة على الكلورامفينكول أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات.

18. على الرغم من أن السائل الدماغي الشوكي ظاهرياً عقيماً، فإن تحليل CLE يقترح النكس *بالمستدميات النزلية* نوع b بسبب عدم كفاية المعالجة بالكلورامفينكول أو تطوير مقاومة.

19. إن الجيل الثالث من السيفالوسبورينات Cefotaxim وcefotriaxone ذات فعالية في المعالجة التجريبية لالتهاب السحايا الجرثومي الناجم عن غالبية سلالات المكورات السحائية، المكورات الرئوية، والمستدميات النزلية، ولكن انتشار *ذات الرئة بالمقدية* المقاومة للأدوية يمكن أن يؤثر على المعالجة التجريبية وقد يكون من الضروري إضافة الفانكوميسن. لاحظ ذلك أن بعض *المستدميات النزلية* المعزولة أصبحت الآن مقاومة لكل من الامبيسلن والكورامفينكول.

20. إن الريفامبين يوصى باستعماله لدى الأشخاص المقيمين والأشخاص ذوي العناية الطبية الملامسين مع الحالة (index case) من التهاب السحايا ناجمة عن *المستدميات النزلية* نوع b، والدواء أيضاً سوف يقي الملامسين مع التهاب السحايا بالمكورات السحائية.

52 المبادئ الأساسية في المعالجة الكيميائية ضد الطفيليات

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آليات الأدوية التي تكون مستهدفة أنزيمات مميزة في الطفيليات، ولكن لا تكون موجودة في خلايا المضيف.
- وصف آليات الأدوية التي تكون مستهدفة لأنزيمات ضرورية في الطفيليات، ولكنها ليست كذلك بالنسبة لخلايا المضيف.
- وصف آليات الأدوية التي تكون مستهدفة للوظائف الكيميائية الحيوية المشتركة بين خلايا المضيف والطفيلي.

تعمل التعاريف التالية

الجدول 52-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
غليكوزوم Glycosome	جزيئة عضوية داخل خلوية مرتبطة بالغشاء في المثقبيات التي تحتوي على حال للسكر
هيدروجين زوم Hydrogensome	جزيئة عضوية داخل خلوية مرتبطة بالغشاء وفي بعض الأوالي غير الهوائية التي تحتوي على الهيدروجيناز
الأنزيمات المنقذة salvage enzymes	هي أنزيمات نيكلوزايد فوسفوترانسفيراز تعمل على إنقاذ البورينات والبيريمديتات في الأوالي
الحصار المتسلسل	تأثيرات دوائين أو أكثر حيث يتداخل مع الخطوات المتسلسلة في السبيل الاستقلابي
ركائز الإبادة الذاتية suicide substrate	مادة كيميائية تشكل مركب مستقر مع الأنزيم فتؤدي إلى تثبيطه بشكل غير عكوس، مركبات الإبادة الذاتية تتشابه كيميائياً مع ركائز أنزيمية طبيعية

المفاهيم

إن المقاربات المعقولة للمعالجة الكيميائية المضادة للطفيليات تستخدم مبدأ السمية الاصطفائية، التي تعتمد على وجود اختلافات كيميائية وفيزيولوجية بين خلايا الطفيلي وخلايا المضيف. إن العديد من الأنزيمات المستهدفة من قبل مضادات الطفيليات تعتبر هامة ومميزه للطفيليات. أدوية أخرى تؤثر في الوظائف الخلوية العامة لكل من خلايا المضيف والطفيلي تظهر في (الجدول 52-2).

A. **الآليات الأنزيمية النوعية في الطفيليات:** لا تتواجد هذه الأنزيمات في المضيف.

1. **Dihydropteroate synthase:** إن البوغيات (مثل المتصورات، توكسوبلاسما، الأيميريا) ينقصها القدرة على استخدام الفولات من مصدر خارجي ولذلك فهي تمتلك الأنزيمات لتركيبها، يمكن أن تثبط هذه الأنزيمات بالأدوية، السلفاميدات **Sulfonamides** التي هي مضادة لاستقلاب PABA تثبط الـ dihydropteroate synthase. الحصار التسلسلي **Sequential blockade** يمكن أن يتم بالسلفوناميد sulfonamide وهو مثبط للديهيدروفولات ريدكتاز (مثل pyrimethamine)، مثل هذه المشاركة الدوائية تكون فعَّالة في الملاريا والتوكسوبلاسموز.

الجدول 52-2: أهداف وآليات التأثير النوعية لبعض الأدوية المضادة للطفيليات.

الآلية	الطفيليات	أمثلة من الأدوية المستعملة
تؤثر في الأنزيمات النوعية للطفيليات		
Dihydrapteroate synthase	البوغيات	Sulfonamides.sulfones
Pyruvate-ferrodoxin oxidoreductase	الأوالي اللاهوائية	Nitroimidazoles
Nucleoside phosphotransferase	الأوالي السوطية	Allopurnol ribside
Trypanothione reductase	بلاستيديا المتحركة	Nifurtimox, melarsoprol
تؤثر في الأنزيمات الضرورية للطفيليات		
Purine phosphoriboxsyl, bosyl transferase	الأوالي	Allopurinol
Omithine decarboxyiase	الأوالي	α-difluoromethyiomithin
Glycolytic enzyme	بلاستيديا المتحركة	Glycerol + salicylhydroxamic acid and suramin
تؤثر على الوظائف المشتركة مع المضيف والطفيليات *		
Dihydrofolate reductase	الايميريا، المتصورات، توكسوبلاسما	Pyrimethamine
Thiamine transpoter	الفطار الكرواني	Amprolium
Mitochondrial electron transporter	الفطار الكوراني	4-hydrxyquinolines
Microtubles	الديدان	Benzimidazoles
Neurotransmission, muscle contraction	الديدان والطفيليات الخارجية	Levomisole, piperazine avermectins, milbemycins

*الاختلافات في البنية التنظيمية للجزيئات الكبيرة بين الطفيليات وخلايا المضيف والاختلاف في دخول الأدوية قد تعتبر السبب في الاصطفائية لهذه الأدوية في هذه المجموعة.

2. **Pyruvate-ferrodoxin oxidoreductase**: إن بعض الأوالي اللاهوائية (المشعرات، الانتميبيا) ينقصها الميتوكوندريا ويتملك أنزيم بيروفات فيرودوكسي أكسي ريدكتاز ذو فعالية تاكسدية قليلة حيث تشكل acetyl-CoA عن طريق النقل الإلكتروني. في المشعرات السوطية، يحدث ازدواجية هذا الأنزيم مع هيدروجيناز المتوضع على الـ Hydrogenosomes. في الظروف اللاهوائية، ينجم عن النقل الإلكتروني تشكل الهيدروجين. ينقل هذا النظام أيضاً الإلكترونات من البيروفات إلى مجموعات الآزوت في السنترواميدازول (مثل **metronidazole**)، مشكلاً منتجات سامة تثبط النمو من خلال ارتباطها ببروتينات الطفيلي والـ DNA.
3. **Nucleoside phosphotransferase**: تعتمد الأوالي بشكل حاسم على سبيل البورين **salvage** لأن هذه المتعضيات قادرة على تركيب نيكلوتيد البورين. في اللشيمانيا، فإن البورين نيكلوزيد فوسفوترانسفيراز (هو أنزيم salvage حيث ينقل مجموعات الفوسفات إلى الموضع رقم '5 في نيكلوزيد البورين) يعمل على فسفرة مشابهات الينكلوزيد بورين مثل **Allopurinol riboside**، **formycin B**، و **Thio purinol riboside** المشتقات ثلاثية الفوسفات من هذه الأدوية ربما تتدخل في الحموض النووية أو ربما تثبط الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب البورين. سميتها قليلة لأن الخلايا الثديية ينقصها مثل هذه الأنزيم (salvage enzyme).
4. **Trypanothione reductase**: في الأوالي المعروفة بالبلاستيديا المتحركة، يتواجد الغلوتاتيون بوفرة على شكل trypanothione، الوحيد الذي يرتبط بالأرومة النطفية (spermidine). يؤثر الـ trypanothione عن طريق تأثيره النوعي على trypanothione reductase دوراً هاماً في المحافظة على حالة الإرجاع للـ thiols داخل الخلية وهي ضرورية لبقاء هذه الطفيليات على قيد الحياة. **Nifurtimox** وبعض من المركبات الزرنيخية ثلاثية التكافؤ تستعمل كمضادات للمثقبيات تثبط الـ trypanothione ريدكتاز.

B. **الآليات الأنزيمية الضرورية للطفيليات**: هذه الأنزيمات موجودة في كلاً من المضيف والطفيلي، ولكنها ضرورية فقط للطفيلي.

1. **purine phosphoribosyl transferase**: إن هيبوكزانتين. غوانين فوسفوريبوزيل ترانسفيرز (HGPRTase) هو الأنزيم المفتاح في تركيب البورين في العديد من الطفيليات والتي تضم اللشمانيا، والمنشقات الدموية والمثقبيات. **Allopurinol** يعتبر ركيزة جيدة لهذا الأنزيم في بعض الطفيليات (ولكن ليس لأنزيم الثديات)، يستقلب الدواء إلى ribotide، الذي يتدخل في أشكال RNA بعد عملية الفسفرة الذي يتدخل بدوره بعملية النمو الطبيعي. يعتمد البورين salvage في الجيارديا بشكل حاسم على الأدنين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز والغوانين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز. بشكل غير مشابه للأنزيمات الموجودة في الثديات، فإن أنزيمات الطفيليات لا تستخدم الهيبوكزانين، اكزانتين أو الأدنين كركائز وبالتالي فهي قابلة للتثبيط بالدواء المصمم لذلك.
2. **Ornithine decarboxylase**: تسيطر هذه الأنزيمات على تشكل الـ Polyamine، Putrescine ويبدو أنها ضرورية بشكل حاسم لنمو بعض الطفيليات مقارنة مع نمو خلايا الثدييات، **Alpha-difluoromethylornithine** (**DFMO**) هي ركيزة قاتلة للأورنثين ديكاربوكسيلاز وتمتلك تأثير مضاد لطفيليات المثقبيات، المتصورات والجيارديا. في *داء المثقبيات brucei*، فإن DFMO تحول المتعضي إلى شكل غير منقسم حيث يمكن اطراحه من قبل الجهاز المناعي للمضيف.
3. **Glycolytic enzymes**: إن شكل الجريان الدموي عند *المثقبية الأفريقية T. brucei* يعتمد كلياً على حل السكر لاستحداث الـ ATP. إن الأنزيمات المسؤولة عن ذلك قريبة من بعضها في الغلكوزوم (glycosome). غليسرول. 3. فوسفات أكسيداز هو الأنزيم الضروري الذي يمكن يتثبط بالـ **salicylhydroxamic acid** الذي يجعل الطفيلي في حالة لا هوائية، إضافة لأن الغليسرول يثبط تفاعل غليسرول كيناز العكوس، يوقف انحلال السكر، ويؤدي لموت الطفيلي. قد يكون الاستحداث الحيوي الجديد للغليكوزومات هو هدف الأدوية المضادة للطفيلي. **Suramin**، جزيئة كبيرة جداً، ترتبط مع الأنزيمات الحالة للسكر وربما تمنع من عمل هذه الأنزيمات داخل الغليكوزوم.

C. **الآليات الوظيفية الكيميائية الحيوية المشتركة بين المضيف والطفيلي**: إن العديد من العمليات التي تحدث في كل من الطفيلي والمضيف تكون ذات حساسية للتثبيط أكثر عند الطفيلي.

1. **Dihydrofolate reducfase**: إن أنزيم ديهيدفولات ريدكتاز (DHFR) هو هدف كلاسيكي في المعالجة الكيميائية المضادة للجراثيم للسرطان. هذا الأنزيم أيضاً مفيد كهدف علاجي في المتصورات والتوكسوبلاسما، والإيمريا. **Pyrimethamine** يثبط DHFR في الأنواع الثلاثة من الطفيليت. ولكن في حال *المتصورات المنجلية*، فإن، طفرات معينة في المورثة (الجين) التي ترمز (شيفرة) الـ DHFR تجعل هذا الأنزيم أقل حساسية تجاه البيريميتامين.
2. **Thiamine Transporter**: إن استقلاب الكاربوهيدرات تعتبر مصدر الطاقة الرئيس في الفطار الكرواني، فيتثبط النقل الخلوي للتيامين بواسطة عامل ذو بنية مشابهة **amprolium** يودي إلى عوز هذا العامل التمييمي في الفطار البرعمي.

3. **Metochondrial electron transporter**: **4-Hydroxyquinolones** هي أدوية ذات تأثير مضاد للفطار البرعمي تتداخل مع مركبات السلسلة التنفسية النوعية لأنواع الإيمريا وتثبط النقل الإلكتروني في الميتوكندريا لهذه المتعضيات. لا تثبط هذه الأدوية التنفس المتقدري في الطفيليات الأخرى.

4. **Microtubules**: تتألف الأنابيب الدقيقة في خلية الهيكل العظمي والمغزل الإنقسامي من Tubulin بوليميراز. هذه الـ Tubulin تكون متخالفة الأمشاج بين الأنواع. إن الميزات البنيوية للألفا Tubulin في الديدان قد تكون السبب في السمية الاصطفائية لأدوية البنزايميدازول (benzimdazole) مثل (**mebendazole**). ترتبط هذه الأدوية بالأنابيب الدقيقة للديدان وتحصر عمليات النقل.

5. **النقل العصبي والتقلص العضلي**: إن التأثير المضاد للطفيليات للأدوية المقلدة للنيكوتين (مثل **Levamsole**، **Pyrantel Pamoate**) في الديدان المسودة، ينجم عن تنبيه النقل العصبي العضلي، الذي يؤدي إلى تقلص عضلي. الـ piperazine يؤثر كمقلد لمستقبل الغابا (GABA) في الديدان المسودة، مسبباً الشلل الرخو، إن تسهيل تأثيرات الغابا يبدو أنها تتوسط تأثيرات الـ **milbemycins** و**avermectins**. هذه المنتجات الطبيعية لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي في المضيف من الثدييات، وهي نسبياً غير سامة، **Praziquantel**، دواء مضاد للمنشقات ومضاد للديدان الشريطية، ينبه دخول شوارد الكالسيوم لداخل عضلات هذه الطفيليات ويسبب تقلصات غير فيزيولوجية.

الأسئلة

توجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو متممات العبارات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. إن بعض طفيليات الأوالي اللاهوائية ينقصها الميتوكوندريا وتحصل على المركبات الغنية بالقدرة مثل الأستيل كوانزيم -A بتوسط أنزيمات موجودة الجزيئات العضوية تدعى الـ Hydrogenosomes. أنزيم هام يتوسط هذه العملية وهو
   (A) السيتوكروم P450
   (B) غليسرول -3- فوسفات اوكسيداز
   (C) هيبوأكزانتين - غوانين - فوسفور - ييوزيل ترانسفيراز
   (D) بيرفات - فيرودكسين أكسيد ريدكتاز
   (E) تيميد ليت سنتيز Thymidyate Synthase

2. أي من المركبات التالية هي ركيزة جيدة للهيبوأكزانتين - غوانين فوسفوريبوزايل ترانسفيراز في داء المثقبيات (لكن ليس في الثدييات) ويتحول فعلياً إلى مستقلبات تتداخل في RNA؟
   (A) Allopurinol
   (B) Alpha-difluoromethy lornithine
   (C) Glycerol
   (D) Mebendazole
   (E) Salicylhydroxamic acid

3. من إحدى الاستراتيجيات العلاجية المستخدمة لاستئصال الشكل الدموي من داء المثقبيات الأفريقي مبني على الاعتماد العام للمتعضية على:
   (A) الناقل الإلكتروني المعتمد على السيتوكروم
   (B) Dihydropteroate Synthesis
   (C) حل السكر Glycolysis
   (D) لاكتات ديهيدروجيناز
   (E) تنفس الميتوكوزدريا

4. أي من الأدوية التالية تعزز تأثيرات الـ GABA في الأوصال العصبية العضلية في الديدان المسودة والديدان الشريطية؟
   (A) Glutamic acid
   (B) Ivermectin
   (C) Picrotoxin
   (D) Pyrantel Pamoate
   (E) Pyrimathamine

5. أي من الأدوية التالية مضادة للاستقلاب بحيث تثبط أنزيم المثقبيات المسؤول عن تركيب Putrescine؟
   (A) Alpha-difluoromethylornithine
   (B) Alpha-fluorodeoxyurridine

(C) Metronidazloe
(D) Polymyxin
(E) Thiopuinol riboside

6. جميع العبارات التالية حول آليات تأثير الأدوية المضادة للطفيليات صحيحة ما عدا
(A) يثبط 4- هيدروكسي كينولون الفوسفوليباز -C
(B) يرتبط الميبندازول مع الـ tubulins ليعدل وظائف نقل الأنابيب الدقيقة
(C) يتفعل الميترونيدازول في الطفيلي إلى مركب سام للخلية
(D) حمض الساليسيل هيدروكسامين هو مثبط للغليسرول -3- فوسفات أكسيداز
(E) تثبط السلفاميدات الـ 7.8 dihydropteroate synthase

7. أي من الأنزيمات التالية ليس نوعية مميزة للطفيليات؟
(A) Dihydropteridine Pyrophosphokinase
(B) Hypoxantine – guanine phosphoribosyltransferase ferase
(C) Lanosteral demethylase
(D) Purine nucleoside phosphotransferase
(E) Trypano thione reductase

8. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للطفيليات النوعية أقل صحة؟
(A) Amprolium هو مثبط لنقل التيامين في أنواع الإيميريا
(B) Allopurinol ريبوزايد هو مثبط قوي لنقل الإلكترون في الميتوكوندريا
(C) Sulfadoxine هو مثبط لـ dihydropteroate synthase في طفيلي الملاريا
(D) إن آلية الـ diloxanide furoate في الأميبا غير معروفة

الأجوبة

1. في *المشعرات المهبلية*، تحول البيروفات إلى الاستيل -COA يتم عبر تأثير أنزيم بيروفات فيرودوكسين أوكسي ريدكتاز. الجواب (D).
2. إن اللوبيرينول هو ركيزة جيدة لـ HGPRTase في المثقبيات، لكن ليس في الشيبيات. تذكر ذلك اللوبيرينول أيضاً هو مثبط للاكزانتين أكسيداز ويستعمل في النقرس والمعالجة الكيميائية للأورام. الجواب (A).
3. مثبطات الأنزيم الحال للسكر (مثل حمض ساليسيل هيدروكسامين) التي تثبط غليسرول -3- فوسفات أكسيداز قد تكون ذات سمية اصطفائية لداء المثقبيات الأفريقي. الجواب (C).
4. العديد من الأدوية المضادة للطفيليات تعزز النقل العصبي لـ GABA في الديدان المسودة والديدان الشريطية وتسبب الشلل العضلي. تشمل هذه الأدوية البيبرازين، mibemycins وavermectins (مثل ivermectin). الجواب (B).
5. DFMO هو مثبط قاتل لأنزيم أورنثين ديكاربوكسيلاز. على الرغم من أنه أيضاً يثبط أورنثين ديكاربوكسيلاز الثدييات، فإن DFMO أقل سمية للمضيف بسبب التحول السريع والاستبدال غير العكوس للأنزيم المثبط في الطفيلي أكثر من المضيف. الجواب (A).
6. يثبط مضاد الفطار البرعمي 4- أمينوكينولون تنفس الميتوكوندريا في أنواع الإيميريا. من المحتمل عن خلال التداخل مع مركب مورثي (جيني) لـ NADH اكسيداز والسيتوكروم b في سلسلة النقل الإلكتروني. الجواب (B).
7. HGPRTase، أنزيم مسؤول في purine salvage، موجود في كل من الطفيليات والشيبيات. لاحظ ذلك في اللشمانيا *وداء مثقبيات كروزي*، الارغوستيرول مركب هام للغشاء البلاسمي. في مثل الأنواع فإن مضادات الفطور تثبط السيتوكروم P450 المسؤول عن تحول الـ Lanosterol إلى الارغوستيرول عن طريق 14-α-deme thylation. الجواب (B).
8. تمتلك أنواع اللشمانيا أنزيم Salvage مميز ونوعي هو البورين نيكلوزيد فوسفوترانسفيراز. هذا الأنزيم يفسفر اللوبيرينول ريبوز لشكل نيكلوتيد يتدخل بدوره مع استقلاب البورين والحمض النووي. الجواب (B).

53 أدوية الأوالي

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين المجموعات الرئيسة من الأدوية المضادة للأوالي.
- وصف التأثيرات الفارماكوديناميكية والحرائك الفارماكولوجية للأدوية الرئيسة المضادة للملاريا (كلوروكين، ميفلوكين، كينين، بريماكين ومضادات الفولات).
- وصف التأثيرات الفارماكوديناميكية والحرائك الفارماكولوجية للأدوية المضادة للأميبيا (Iodoquinol, emetine, diloxanide, metronidazole).
- تحديد العوامل المفيدة في الوقاية والعلاج من التوكسوسوبلاسموز وداء المتكسر الرئوي ومعرفة تأثيراتها السمية.
- تحديد الأدوية الرئيسة المستعملة في داء المثقبيات والليشمانيا ومعرفة تأثيراتها السمية.

المفاهيم

الأدوية المستعملة في الملاريا

يمتلك طفيلي الملاريا دورة حياة معقدة تتوافق مع تأثير الأدوية في عدة مراحل. إن أنواع المتصورات التي تخمج الإنسان (*منجلية، مدارية، بيضوية، نشيطة*) تنتشر بواسطة *بعوضة الأنوفيل (Anopheles m.)* وبعد فترة حضانة داخل الإنسان المضيف تخضع لمرحلة تطور بدئي في الكبد (الطور النسيجي البدئي). ثم تدخل إلى الدم متطفلة على الكريات الحمراء (مرحلة الكرية الحمراء). تمتلك *المتصورات المنجلية والمدارية* فقط دورة واحدة في غزو الخلية الكبدية، بعد ذلك يتم التناسخ والتضاعف في الكريات الحمراء. أنواع الأخرى تمتلك مرحلة هجوع كبدي (حيث تصبح **Hypnozoites**) حيث تكون مسؤولة عن الأخماج المتكررة والنكس بعد شفاء المضيف ظاهرياً من الخمج البدئي.

إن **مبيدات المتقسمات النسيجية الرئيسة** (مثل primaquine) تقتل المتقسمات الموجودة في الكبد مباشرة بعد الخمج، بينما **مبيدات المتقسمات الدموية** (مثل chloroquine، وquinine) تقتل أشكال هذه الطفيليات الموجودة في الكريات الحمراء. قد تمتلك الأدوية المضادة للملاريا تأثيرات متعددة، الـ Prinaquine **هو مبيد للعرسيات**، حيث تقتل العرسيات الموجودة في الدم، ويخرب الدواء أيضاً المتقسمات خارج الكرية الحمراء (الكبدية) التي تسبب الحمى الناكسة للملاريا. إن **مبيدات البويغات** (pyrimethamine, proguanil) تمنع نمو وتكاثر الأبواغ وتناسجها في البعوضة (الجدول 53-1).

A. Chloroquine:

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** الكوروكين من مشتقات 4- أمينوكينولين، يمتص الدواء بسرعة بعد إعطاءه من طريق الفم، ويتوزع بسرعة في الأنسجة وتمتلك

الجدول 53-1: الأدوية المستعملة في الملاريا.

اسم الدواء	هل يستعمل في الهجمات الحادة؟	هل يستعمل في استئصال المراحل الكبدية	هل يستعمل وقائياً
Chloroqnine	نعم	لا	نعم، ما عدا المناطق التي تكون *المصورات المنجلية* مقاومة
Quinine mefloquine	نعم، في المقاومة من *المصورات المنجلية*	لا	نعم، ميفلوكين يستعمل في المناطق التي تكون فيها *المصورات المنجلية* مقاومة على الكلوروكين
Primaquine	لا	نعم (نشيطة، بيضوية)	نعم، ولكن فقط للمعرضين (*النشيطة والبيضوية*)
مضادات الفولات Antifols	نعم، لكن فقط في المنجلية المقاومة	لا	لا ينصح عادة بها

حجم توزع كبير جداً. وتنقص مضادات الحموضة من امتصاصها من طريق الفم يطرح الكلوروكين بشكل كبير دون تبدل في البول.

2. **آلية التأثير:** يمنع الكلوروكين من بلمرة (مضاعفة الأصل) المنتج التقويضي للهيموغلوبين داخل الأقاسيم الدموية (hemozoin). إن تراكم الهيم داخل الخلية يعتبر سمياً للطفيلي. الكلوروكين أساس ضعيف وقد يكون دارئة PH داخل الخلية، لذلك يثبط الغزو الخلوي بواسطة المتعضيات الطفيلية. تنجم السمية الاصطفائية لهذا الدواء من الآلية الناقلة المعتمدة على الطاقة في الخلايا المتطفلة. تمتلك الطفيليات المقاومة على الكلوروكين القدرة على طرح الدواء عبر مضخة الببتدوغليكان P الغشائية.
3. **الاستعمال السريري:** الكلوروكين هو الدواء المفضل في الهجمات الحادة غير المنجلية والملاريا المنجلية المتحسسة وهو مثبط كيمائي chemosuppressant، ما عدا في المناطق التي تكون *المصورات المنجلية* مقاومة. هو الوحيد المبيد للمتقسمات الدموية وسوف لن يستأصل المتقسمات النسيجية الثانوية. استعمل الكلوروكين في مرض الكبد بالأميبيا مشاركة مع الميترونيدازول وفي اضطراب المناعة الذاتية بما فيها التهاب المفاصل الرثواني.
4. **السمية:** يسبب الكلوروكين بالجرعات المنخفضة تخريش هضمي، اندفاع جلدي، صداع، وقد تسبب الجرعات العالية آفات جلدية، اعتلال عصبي محيطي، تثبيط قلبي، أذية الشبكية، ضعف سمعي، ونفاس (psychosis) سمي. قد يحرض الكلوروكين هجمة بورفيريا حادة.

Quinine .B

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** هو مشتق قلوي رئيس من لحاء شجر الكينا (cinchona tree). يمتص بسرعة عن طريق الفم ويستقلب قبل اطراحه. ومن الممكن إعطاؤه وريدياً في حالات الأخماج الخطيرة.
2. **آلية التأثير:** يتدخل الكينين كجزء في الشريط المضاعف لـ DNA فيمنع من انفصال الشريط، فينتج عنه حصار تضاعف الـ DNA وتناسخ RNA. الكينين هو مبيد للمتقسمات الدموية ولا يؤثر على المراحل الكبدية لطفيلي الملاريا.
3. **الاستعمال السريري:** يستعمل الكينين بشكل رئيس في أخماج المصورات المنجلية المقاومة على الكلوروكلين. يستعمل الكينين أحياناً مع الدوكسي سيكلين ليقصر من مدة المعالجة ويحدد السمية. Quinidine، المماكب ذو الدوران الميمن للكينين، يستعمل عن طريق الوريد في USA لمعالجة الملاريا المنجلية الشديدة، لتأخير ظهور المقاومة يتوجب عدم استعمال الأدوية بشكل روتيني في الوقاية.
4. **السمية:** يسبب الكينين الانسمام بالكينا (الانسمام بالسنكونا) Cinchonism تشمل الأعراض حدوث اضطراب هضمي، صداع، دوار، اضطراب رؤيا، وطنين. فرط الجرعة الحادة يسبب اضطراب في النقل القلبي مشابهاً بذلك سمية الكيندين. يحدث تأثيرات سمية دموية تشمل انحلال دم عند مرضى عوز الـ G6PD. حمى البول الأسود Blackwater fever (انحلال دم داخل الأوعية) نادراً الحدوث وأحياناً قاتل عند الأشخاص المتحسسين على الكينين.إن الكينين مضاد استطباب أثناء الحمل ومصنف من قبل FDA بالتصنيف X بالنسبة لخطورته عند الحامل.

:Mefloquine .C

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** ميفلوكين هي مشتق تركيب من 4- كينولون يتشابه كيميائية مع الكينين. بسبب التخريش الموضعي، فإنه يعطى فقط عن طريق الفم، على الرغم من الاختلاف الفردي في الامتصاص الدوائي. آلية تأثيره غير معروفة.
2. **الاستعمال السريري:** يوصى به من قبل CDC من أجل الوقاية من كل المناطق الحاوية على إصابة الملاريا ما عدا الأشخاص الذين ليس لديهم مقاومة على الكلوروكين.
3. **السمية:** إن الميفلوكين أقل سمية من الكينين، تشمل تأثيراته غير المرغوبة اضطراب هضمي، اندفاع جلدي، صداع، دوار، قد تسبب الجرعات العالية من الميفلوكين أمراض عصبية واختلاجات.

:Primaquine .D

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** البريماكين هو 8- أمينوكينولين. يمتص بشكل تام بعد إعطاءه الفموي ويخضع لاستقلاب كبير.
2. **آلية التأثير:** يشكل البريماكين مستقلبات quinoline-quinone، تلعب دور مركبات تأكسد ناقلة للإلكترون تؤثر كمؤكسدات خلوية. الدواء مبيد للمتقسمات النسيجية ويحدد من انتقال الملاريا بتأثيره المبيد للعرسيات.
3. **الاستعمال السريري:** يستعمل البريماكين لاستئصال *المصورات النشيطة والبيضوية* في مراحلها الكبدية ويجب أن يستعمل مشاركة مع مبيد للمتقسمات الدموية. على الرغم من أنه فعّال لوحده في الهجمات الحادة للملاريا *النشيطة والبيضوية*. فإنه يستعمل على شكل كورس علاجي لمدة 14 يوماً يتبعه معالجة بدئية بالكلوروكين.
4. **السمية:** البريماكين عادة جيد التحمل ولكن قد يسبب اضطراب هضمي، حكة، صداع، ميتهيموغلوبينا.

تشمل تاثيرات السمية الأكثر خطورة انحلال الدم عند المرضى بعوز الـ G6PD.

E. **الأدوية المضادة للفولات:**

1. **التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:** تشمل المجموعة المضادة للفولات الـ sulfadoxine والـ sulfadoxine, proguanil, pyrimethamine والـ dapsone. جميع هذه الأدوية تمتص من طريق الفم وتطرح في البول، جزئياً دون تبدل. يمتلك proguanil نصف عمر حيوي قصير (12-16 ساعة) وأقصر من باقي الأدوية في هذه المجموعة (أنصاف أعمارها >100 ساعة).
2. **آليات التأثير:** يؤثر الـ sulfonamides كمضاد لاستقلاب الـ PABA ويحصر تركيب حمض الفوليك في بعض الأوالي عن طريق تثبيط الـ dihydropteroate synthase. الـ proguainl (كلوروغوانيد) هو الشكل المفعّل من سيكلوغوانيل، الـ pyrimethamine وcycloguanil هما مثبطان اصطفائيان للديهيدروفولات ريدكتاز في الأوالي. إن مشاركة البيريمتامين مع سلفودوكسين له تأثير تساندي كمضاد للملاريا من خلال الحصار التسلسلي لخطوتين في تركيب حمض الفوليك.
3. **الاستعمال السريري:** مضادات الفولات هي مبيدة للمتقسمات الدموية التي تؤثر بشكل رئيسي ضد المصوارت المنجلية. إن البيريميتامين مع السلفودوكسين بمشاركة ثابتة (Fansidar) يستعمل في معالجة الأشكال المقاومة على الكلوروكين من هذه الأنواع، على الرغم من أن بدء فعاليته بطيئة. إن العديد من سلالات *المصورات المنجلية* الآن مقاومة لمضادات الفولات، والأدوية لم تعد تستعمل بشكل شائع في الوقاية بسبب سميتها الشديدة.
4. **السمية:** تشمل التاثيرات السمية للسلفوناميد اندفاعات جلدية، اضطراب هضمي، انحلال دم، أذية كلوية، وتداخلات دوائية ناجمة عن المنافسة على الارتباط ببروتين البلاسما. قد يسبب البيريمتامين نقص حمض الفوليك عندما يستعمل بجرعات عالية.

الأدوية المستعملة في الأميبيا (الداء الأميبي)

تؤثر مبيدات الأميبيا النسيجية (**metronidazole, emetines, chioroquine**) على المتعضيات في جدار الأمعاء وفي الكبد، ومبيدات الأميبيا في اللمعة (**paromomycin, lodoquinol, diloxanide furoate**) تؤثر فقط على لمعة الأمعاء. يعتمد اختيار الدواء على شكل الداء الأميبي. من أجل المرض اللا عرضي، يعتبر diloxanide furoate الدواء المفضل. الداء الأميبي الخفيف إلى الشديد في الأمعاء يستعمل الميترونيدازول مع diloxanide furoate أو lodoquinol. النظام العلاجي الأخير مع الكلوروكين يوصى به في معالجة خراج الكبد الأميبي (الجدول 53-2). إن آليات التأثير المبيدة للأميبيا لغالبية الأدوية في هذه المجموعة غير معروفة.

A. **Diloxanide furoate:** يستعمل هذا الدواء بشكل شائع كعامل وحيد في معالجة الداء الأميبي اللا عرضي ولكنه يفيد في الشكل المعوي الخفيف عندما يستعمل مع الأدوية الأخرى. يتحول الـ diloxanide furoate في الجهاز الهضمي إلى diloxanide أساسي حر، الذي يمتلك بدوره فعالية مبيدة للأميبيا. تاثيراته السمية خفيفة وعادة محدودة بإحداثه لأعراض هضمية.

B. **Emetins:** الايمتين والديهيدروامتين يثبطان تركيب البروتين من خلال حركة الريبوزوم على طول mRNA. تستعمل هذه القلويدات كأدوية احتياطية لمعالجة الداء الأميبي الشديد المعوي والكبدي لدى مرضى المشافي. يعطى الإيمتين حقناً خلالياً. قد تسبب هذه الأدوية سمية شديدة تشمل اضطراب هضمي ضعف عضلي، وسوء وظيفة القلب (اضطراب نظم، وقصور قلب احتقاني).

C. **Iodoquinol:** هو مركب هيدروكسي كينولين هالوجيني. فعال ضد الأميبيا اللمعية يعطى من طريق، يستعمل كدواء بديل في الأخماج المعوية الخفيفة إلى شديدة. تسبب تاثيرات هضمية شائعة ولكنها عادة طفيفة.

الجدول 53-2: الأدوية المستعملة في معالجة الداء الأميبي.

شكل المرض	الدواء المفضل	الدواء البديل
معوية غير عرضية	Diloxanide furoate	Iodoquinol, paromomycin
معوي خفيف إلى شديد	Metronidazole,+ diloxanide furoate	Diloxanid furoate + (doxycycline) Chloroqnire, paromomycin
خراجة كبدية	Metronidazole + diloxamide, ثم يليها الكلوروكين chloroquine	Diloxanide + chloroquine

قد يؤدي الامتصاص الجهازي بعد إعطاء الجرعات العالية إلى ضخامة درقية وتأثيرات سمية عصبية، تشمل اعتلال عصبي محيطي وسوء وظيفة بصرية.

D. **Metronidazole:**

1. **الحرائك الفارماكولوجية:** الميترونيدازول فعّال عن طريق الفم ويتوزع بشكل واسع في الأنسجة. ويتطلب اطراحه أن يستقلب كبدياً.
2. **آلية التأثير:** يخضع الميترونيدازول للتفعيل الحيوي الإرجاعي إلى مركب آزوتي (nito) بال ferrdoxin (المتواجد في الطفيليات اللا هوائية) ليشكل منتجات تفاعلية ذات سمية خلوية.
3. **الاستعمال السريري:** الميترونيدازول هو الدواء المفضل في معالجة الداء الأميبي الذي يشمل الإصابة الشديدة في جدار الأمعاء، الخراجة الكبدية والداء الأميبي خارج المعوي. يستعمل الميترونيدازول بشكل شائع كمبيد للأميبا في لمعة الأمعاء. تشمل الاستعمالات السريرية الهامة الأخرى للميترونيدازول معالجة *المشعرات والجيارديا والأخماج الناجمة عن Gardnerella المهبلية والجراثيم اللا هوائية (عصوانيات هشة والمطثيات الصعبة).*
4. **السمية:** يشمل التأثير غير المرغوبة للميترونيدازول تخريش هضمي، صداع، بول ملون غامق. تشمل التأثيرات السمية الأكثر خطورة نقص الكريات البيض، دوار وهزل. تشمل التداخلات الدوائية مع الميترونيدازول تفاعل شبيه بالديسلفيرام مع الأيثانول ويقوي التأثيرات المضادة للتخثر للكرمارين. لم يثبت أمان الميترونيدازول خلال الحمل الإرضاع.

E. **Paramomcin:** هو صاد حيوي من الأمينوغلوكوزايد يستعمل كخط علاجي ثاني كمبيد للأميبيا في اللمعة الهضمية. قد يمتلك بعض الفعالية ضد داء البوغيات الخفي لدى مرضى الإيدز. تأثيراته غير المرغوبة الهضمية شائعة. قد يؤدي امتصاص الجهازي لحدوث صداع ودوخة اندفاعات وآلام مفاصل. يستعمل التتراسكلين (مثل Doxycycline) أحياناً كمبيد للأميبيا في اللمعة المعوية في الحالة المعوية الخفيفة.

الأدوية المستعملة في التوكسوبلاسموز وداء المتكيس الرئوي

A. **Pentamidine:**

1. **آلية التأثير:** آلية تأثير البنتاميدين غير معروفة ولكن قد تكون مسؤول عن حل السكر أو التداخل مع استقلاب الحمض النووي للأوالي والفطور. إن تراكم الدواء من قبل الطفيليات المتحسسة عليه قد يكون السبب في سميته الاصطفائية.
2. **الاستعمال السريري:** يمكن استعمال البنتاميدين ارذاذاً (مرة شهرياً) في الوقاية البدئية والثانوية، على الرغم من تفضيل SMZ-TMP. يستعمل حقناً وريدياً أو عضلياً لمدة 21 يوماً في معالجة الداء المتكيس الرئوي عند مرضى خمج HIV. يستعمل البنتاميدين أيضاً في داء المثقبيات (انظر أدناه).
3. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة الشديدة التالية لاستعماله حقناً خلالياً تنبيه تنفسي يليه تثبيط تنفسي، هبوط ضغط دموي ناجم عن التوسع الوعائي، هبوط سكر الدم، نقص عدلات، التهاب كبد، والتهاب بنكرياس، تكون سميته الجهازية قليلة عندما يستعمل استنشاقاً.

B. **Trimethoprim-Sulfumethoxzale (TMP-SMZ):**

1. **الاستعمال السريري:** إن TMP-SMZ هو الدواء الأول المفضل في الوقاية والعلاج من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي (PCP). يوصى بالوقاية به عند مرضى الإيدز عندما تعداد CD4 يهبط أقل من 200 خلية/ميكروليتر. عادة ما تكون المعالجة الفموية ذات التركيب مضاعف القوة ثلاثة مرات أسبوعياً فعّالة. إن نفس النظام العلاجي من TMP-SMZ يستعمل في الوقاية ضد التوكسوبلاسموز والإنتانات الناجمة عن الـ *isospora belli*. يتطلب إعطاء TMP-SMZ فموياً أو وريدياً لتحقيق المعالجة الفعالة ضد ذات الرئة المتكيس الرئوي.
2. **السمية:** التأثيرات غير المرغوبة لـ TMP-SMZ تحدث بنسبة تصل حتى 50٪ من مرضى الإيدز. تشمل السمية اضطراب هضمي، اندفاع حمى، نقص عدلات ونقص صفيحات. قد تكون هذه التأثيرات خطيرة لدرجة تتطلب إيقاف استعمال الدواء والاستعاضة عنه بأدوية بديلة. (انظر الفصل 46 من أجل معلومات إضافية حول TMP-SMZ).

C. **مضادات الفولات: Pyrimethamine and Sulfonamides:**

1. **الاستعمال السريري:** إن مشاركة البيريمتامين مع السلفوناميد تمتلك تأثير تساندي فعّال ضد *التوكسوبلاسما القوندية* من خلال الحصار التسلسلي لخطوتين من تركيب حمض الفوليك. البيريمتامين مع السلفاديازين هو نظام علاجي مفضل في الوقاية من التوكسوبلاسموز وهو بديل عن TMP-SMZ أو البنتاميدين في الوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي عند مرضى الإيدز. تشمل المعالجة الفعّالة

للتوكسوبلاسموز إعطاء مشاركة فموية يومياً لمدة 3-4 أسابيع مع حمض الفوليك للتغلب على التأثيرات السمية الدموية. المرضى المتحسسين على السلفوناميدات، يمكن أن يستعمل لديهم الكليندامايسن مشاركة مع البيرتميامين. في حال التهاب الدماغ بالتوكسوبلاسما لدى مرضى الإيدز، تعطى جرعة عالية من البيريمتامين مع السلفاديازين (أو الكليندامايسن) ويجب أن يحافظ عليها لمدة 6 أسابيع.

2. **السمية:** إن إعطاء جرعة عالية من البيريمتامين مع السلفاديازين يترافق بتخريش معدي، التهاب لسان، أعراض عصبية (صداع، أرق، رجفان، اختلاجات) وسمية دموية (فقر دم ضخم الأرومات، نقص الصفيحات). قد يحدث التهاب كولون مرافق للصادات بالمعالجة بالكليندامسين.

D. Atovaquone

1. **الآلية والحرائك الفارماكولوجية:** يثبط الـ atovaquone النقل الإلكتروني للمتقدرة ومن المحتمل أن يثبط استقلاب الفولات. استعماله الفموي ذو امتصاص ضئيل ويجب أن يعطى مع الطعام ليزيد من جاهزيته الحيوية. غالبية الدواء تطرح في البراز دون تبدل.
2. **الاستعمال السريري والسمية:** تم الموافقة على استعمال atovaquone في ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الخفيف إلى متوسط الشدة. وهو أقل فعالية من TMP-SMZ أو البنتاميدين، ولكنه أفضل تحملاً. تشمل التأثيرات غير المرغوبة اندفاعات، سعال، غثيان، إقياء، إسهال، حمى اضطراب كبدي.

E. عوامل متفرقة: تشمل الأنظمة العلاجية البديلة المستخدمة في معالجة ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الـ trimethoprim مع الـ dapsone الـ Primaquine مع الـ Clindamycin، الـ Trimetrexate مع Leucovorin.

الأدوية المستعملة في داء المثقبيات

A. Pentamidine: يستعمل بشكل شائع في المراحل الدموية اللمفاوية من المرض الناجم عن *داء المثقبيات الغامبية والروديسية*. وكونه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي، فإنه يستعمل في المراحل المتأخرة من داء المثقبيات. تشمل استعمالاته السريرية الأخرى داء المتكيس الرئوي ومعالجة شكل الكلا آزار من داء اللشمانيا.

B. Melarsorprol: هذا الدواء هو مركب زرنيخي عضوي يثبط أنزيم السلفهيدريل. وكونه ينفذ للجملة العصبية المركزية فهو يعتبر الدواء المفضل لمعالجة داء النوم الأفريقي. يعطى الدواء حقناً خلالياً بسبب إحداثه لتخريش هضمي، وقد يسبب أيضاً عود تفعيل اعتلال الدماغ الذي قد يكون مميتاً.

C. Nifurtimox: هذا الدواء مشتق من الـ nitrofurazone حيث يثبط أنزيمات الـ thypanothione reductase النوعي للطفيلي. وهو الدواء المفضل في داء المثقبيات الأمريكي وقد أبدى فعالية في داء اللشمانيا الجلدي المخاطي. يسبب الدواء سمية شديدة تضم إحداثه للتحسس والتخريش الهضمي، وتأثيرات عصبية مركزية.

الجدول 53-3: الأدوية المستعملة في معالجة أخماج الأوالي الأخرى.

اسم الدواء	الاستطبابات الرئيسة
Melarsorprol	الدواء المفضل في داء النوم الأفريقي (مرحلة عصبية مركزية من داء المثقبيات) وأيضاً يستعمل في الأشكال الجلدية المخاطية من هذا المرض
Nifurtimox	داء المثقبيات الناجم عن *المثقبيات الكروزية*
Pentamidine	المرحلة الدموية اللمفاوية من داء المثقبيات، ويستعمل أيضاً في *ذات الرئة بالمتكيس الكاريني*
Petamidine + Sulfa diazine	مشاركة دوائية مفضلة في داء التوكسوبلاسما
Sodium Stibogluconate	الدواء المفضل في داء اللشمانيا (جميع الأنواع)
Suramin	الدواء المفضل في المرحلة الدموية اللمفاوية من داء المثقبيات (*الغامبية والروديسية*)
Trimethoprim- Sulfa- methoxazloe	مشاركة دوائية مفضلة في *أخماج المتكيس الرئوي الكاريني*

D. **Suramin**: هذا المركب العديد الشوارد هو الدواء المفضل من أجل المراحل الدموية اللمفاوية من داء المثقبيات الأفريقي (قبل إصابة الجملة العصبية المركزية). وهو أيضاً علاجاً بديلاً عن الـ Ivermectin في داء المذنبات الملتوية (انظر الفصل 54) يستعمل الـ suramin حقناً خلالياً ويسبب اندفاعات جلدية، اضطراب هضمي، ومضاعفات عصبية.

الأدوية المستعملة في داء اللشمانيا

اللشمانيا، هو طفيلي من الأوالي ينتقل بواسطة الذباب الآكل اللحم، يسبب أمراض مختلفة تتراوح من آفات جلدية أو مخاطية إلى ضخامة كبدية وطحالية مع حمى. **Sodium Stibogluconate** (الانتيموان الخماسي التكافؤ). الدواء الرئيس في جميع أشكال المرض. ويبدو أنه يقتل الطفيلي بتثبيط حل السكر أو تأثيراته على استقلاب الحمض النووي. تشمل العوامل البديلة الـ pentamidine (من أجل اللشمانيا الحشوية)، metronidazole (من أجل اللشمانيا الجلدية) والـ amphotericin (من أجل اللشمانيا المخاطية الجلدية).

قائمة الأدوية

انظر الجداول 53-1 و 53-2 و 53-3.

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو العبارات المتممة حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للملاريا أقل صحة؟
   (A) إن مشاركة البريماكين مع الكينداميسين هو نظام علاجي بديل في ذات الرئة *بالمتكيس الرئوي الكاريني*
   (B) الكلوروكين هو مبيد للمتقسمات الدموية ولكنه لا يؤثر في المتقسمات النسيجية الثانوية
   (C) الميفلوكين يخرب المتقسمات خارج الكرية الحمراء الثانوية
   (D) البريماكين يؤثر بشكل رئيس على مراحل الكرية الحمراء من دورة حياة المصورات المدراية
   (E) البروغوانيل يتحول إلى مستقلب تفاعلي مبيد للبوغيات

2. أي من الأدوية المضادة للملاريا تسبب حالة سمية تعتمد على الجرعة تشمل توهج، تعرق جلد، دوخة، غثيان، إسهال، طنين واضطراب رؤيا وضعف سمع؟
   (A) Amodiaquine
   (B) Primaquine
   (C) Pyrimethamine
   (D) Quinine
   (E) Sulfadoxine

3. ينجم مقاومة المتصورات تجاه الكلوروكين عن
   (A) تبدل في بنية المستقبل
   (B) نقص الحامل المتوسط لنقل الدواء
   (C) ازدياد في فعالية آليات إصلاح الـ DNA
   (D) التحريض على التعطيل الأنزيمي
   (E) تثبيط ديهيدروفولات ريدكتاز

العبارات 4-6: سافرت امرأة إلى منطقة الغابات حيث تستوطن مصورات منجلية مقاومة على الكلوروكين. أخذت معها أدوية للوقاية ولكن برغم ذلك فقد تطور لديها هجمة شديدة من الملاريا بالمصورات النشيطة.

4. الدواء الذي تناولته للوقاية قد يكون
   (A) Chloroquine
   (B) Mefloquine
   (C) Primoquine
   (D) Proguanil
   (E) Pyrimethamine

5. أي من الأدوية التالية يجب أن يستعمل كمعالجة فموية في الهجمة الحادة للملاريا *المصورية النشيطة* لدى هذه الامرأة؟

(A) Chloroquine
(B) Mefloquine
(C) Primaquine
(D) Pyrimethamine
(E) Quinine

6. أي من الأدوية التالية يجب أن تعطى لاحقاً لكي تستأصل المتقسمات والـ Hypnozoites المتأخرة لدى مريض كبدي؟
(A) Chloroquine
(B) Mefloquine
(C) Primoquine
(D) Proguanil
(E) Quinine

7. أي من العبارات التالية حول مضادات الأميبيا أقل صحة؟
(A) الـ diloxamide furoate هو مبيد للأميبيا الموجودة في اللمعة
(B) الـ Emetine هو مضاد واستطباب عند الحامل والمرضى المصابين بمرض قلبي
(C) الـ Metronidazole يمتلك فعالية قليلة في لمة جهاز الهضم
(D) الـ Paromomycin ذو فعالية في داء الأميبيا خارج الأمعاء
(E) قد يسبب الاستعمال الجهازي لـ Iodoquinol ضخامة درقية واعتلال عصبي محيطي

العبارات 8-9: حضر مريض ذكر يشتكي من عدم راحة أسفل البطن، انتفاخ بطني وإسهال. وضع التشخيص على أنه داء أميبي وتم تحديد *المتحول الزحاري النسيجي* في برازه. وصف له دواء عن طريق الفم وتناقصت أعراضه الهضمية. حضر مؤخراً بإسهال شديد زحاري، ألم بالربع العلوي الأيمن للبطن نقص وزن، حمى، وضخامة كبدية، شخص له خراجة كبدية زحارية (أميبية) وتم قبول المريض بالمشفى، لديه قصة معالجة دوائية سابقة من أجل اضطراب نظم قلبي ولكنه لا يتناول أدوية اضطرابات النظم بالوقت الحالي.

8. المعالجة المفضلة التي يجب تناولها من أجل أعراضه البدئية (التي أشارت إلى خمج معوي خفيف. إلى متوسط) هي:
(A) Diloxanide furoate
(B) Emetine
(C) Metronidazole
(D) Metronidazole + diloxamide furoate
(E) Tetracycline

9. النظام العلاجي الأكثر احتمالاً أن يكون فعالاً في معالجة الخراجة الكبدية لدى هذا المريض وتستطيع أن تستأصل الخمج المعوي هي:
(A) Chloroquine لوحدة
(B) Diloxanide + Iodoquinol
(C) Emetine + diloxanide + chloroquine
(D) Metronidazole + chloroqnine + Iodoquinol
(E) Paromomycin + mefloquine

10. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للأوالي أقل صحة؟
(A) تحدث حمى البول الأسود عند المرضى المتحسسين على الكلوروكين
(B) إن الحقن الوريدي للبنتاميدين ينجم عنه هبوط ضغط دموي يحصر جزئياً بالأتروبين
(C) الميترونيدازول هو الدواء المفضل لمعالجة داء المشعرات
(D) إن Nifurtimox هو ذو سمية اصطفائية لبعض الأوالي بسبب تثبيطة لأنزيم Trypanothione reductase
(E) الـ Pyrimethamine ذو فعل تساندي مع الـ Sulfadoxine ضد الملاريا المدراية (حصار تسلسلي)

11. يترافق هذا العامل بشكل شائع مع إحداثه لتفاعل انحلال دموي حاد لدى المرضى المصابين بعوز الـ G6PD:
(A) Chloroquine
(B) Clindamycin
(C) Mefloquine
(D) Primaquine
(E) Quinine

12. رجل عمره 24 عاماً، وبعد عودته من رحلة إلى الجبل ظهر لديه إسهال. يعتقد بأنه ناجم عن شرب مياه نهر بدون تنقية وتعتقد أنت أنه يبدي أعراض الجيارديا. علمت أنه كشف وجود كيسات أو أتاريف ناشطة في البراز بالفحص المخبري، قررت أن تعالج المريض تجريبياً بالـ

(A) Chloroquine
(B) Emetine
(C) Metronidazole
(D) Pentamidine
(E) TMP-SMZ

13. هذا الدواء يستطيع أن يزيل المثقبيات من الدم والعقد اللمفاوية وهو فعّال في المراحل المتأخرة من الجملة العصبية المركزية من داء النوع الإفريقي.
(A) Emetine
(B) Metronidazole
(C) Nifurtimox
(D) Pentamidine
(E) Suramin

14. الميترونيدازول أقل احتمالاً أن يكون فعّالاً في معالجة
(A) الداء الأميبي
(B) داء الجيارديا
(C) داء المتكيس الرئوي
(D) التهاب الكولون الغشائي الكاذب
(E) داء المشعرات

15. أي من الأدوية التالية يوصى بها كجرعة وحيدة في المعالجة الفموية للملاريا غير المختلطة الناجمة عن سلالات المصورات المنجلية المقاومة على الكلوروكين؟
(A) Doxycycline
(B) Iodoquinol
(C) Primaquine
(D) Proguanil
(E) Quinine

الأجوبة

1. يمتلك الميفلوكين العديد من الخصائص المتشابهة مع الكينين. كلا الدوائين ذو فعالية مبيدة للمتقسمات الدموية، وكلاهما يمتلك تأثيرات قليلة على المتقسمات الثانوي (الكبدية) خارج الكرية الحمراء التي تسبب الحمى الناكسة في الملاريا. الجواب (C).
2. هذه الأعراض المرتبط بالجرعة هي من التأثيرات غير المرغوبة المميزة لقلويد السنكونا (الكينين، الكينيدين) وتدعى الانسمام بالسنكونا (cinchonism). الجواب (D).
3. تحدث المقاومة من خلال نقص فعالية الجملة الناقلة بتوسط الحامل. الجواب (B).
4. الميفلوكين هو الدواء المفضل للوقاية في المناطق من العالم الموبوءة بالمصورات المنجلية المقاومة على الكلوروكين. النظام العلاجي المفضل من الميفلوكين هو إعطاء جرعة واحدة أسبوعياً قبل السفر ويستمر لمدة 4 أسبوع بعد مغادرة المنطقة. الدوكسي سيكلين هو الدواء البديل في هذا الاستطباب. إن الكلوروكين مع البرغوانيل هو بديل وقائي آخر. الجواب (B).
5. إن الكلوروكين ليس الدواء المفضل من أجل المعالجة الفموية للهجمة الحادة للملاريا الناجمة عن *المصورات النشيطة* وسوف لن يستأصل الأشكال خارج الدموية من الطفيلي. يستعمل الكينين أو الكينيدين في المعالجة حقناً خلالياً للهجمات الحادة. الجواب (A).
6. البريماكين هو الدواء المضاد للملاريا الموثوق بتأثيره على المتقسمات النسيجية في الخلايا الكبدية. يبدأ بحوالي 4 أيام من الهجمة الحادة، ويجب أن يعطى البريماكين يومياً لمدة أسبوعين. الجواب (D).
7. Paromomycin هو صاد حيوي من الأمينوغلوكوزيدات يستعمل كدواء احتياطي في معالجة الأميبيا، يؤثر الدواء فقط على المتعضيات في لمة الأمعاء لأن الامينوغلوكوزيدات لا تمتص عندما تعطى عن طريق الفم. الجواب (D).
8. الميترونيدازول مع دواء مبيد للأميبا الموجودة في اللمعة وهو الطريقة المفضلة لمعالجة التهاب الكولون الأميبي الخفيف إلى متوسط. يستعمل diloxanide furoate بشكل شائع بمفرده في الخمج المعوي غير العرضي. الجواب (D).
9. إعطاء الميترونيدازول بمفرده لمدة عشرة أيام تعتبر معالجة فعالة في العديد من حالات خراجة الكبد وهو ذو ميزتين كونه مبيد للأميبيا وفعّال ضد الجراثيم اللا هوائية، ولكن قد تفشل المعالجة ويتابع العلاج بالكلوروكين. يجب أن تعطى مبيدات أميبيا اللمعة الهضمية لاستئصال الخمج المعوي. إن المعالجة بالأمتين هي مضاد استطباب لدى مرضى ذو المرض القلبي. الجواب (D).

10. إن انحلال الدم الشديد (حمى البول الأسود) هو اختلاط نادر الآن في معالجة الملاريا بالكينين، لا تحدث حمى البول الأسود عند عدد من المرضى الذين يتحسسون على الكلوروكين. الجواب (A).

11. البريماكين هو دواء رئيس يحرض انحلال الدم عند المرضى المصابين بعوز G6PD. وقد يحدث أحياناً، بشكل أقل تواتراً، خلال المعالجة بالكلوروكين أو الكينين. الجواب (D).

12. إن داء الجيارديا هو خمج شائع بالأوالي يصيب الأمعاء ناجم عن *الجيارديا لامبليا*. إن العديد من الأخماج تنجم عن تلوث الماء والطعام بالبراز. الميترونيدازول هو الدواء الأفضل في الـ USA. الجواب (C).

13. في المراحل المتطورة من داء النوم الإفريقي، يعتبر الـ Melarsoprol الدواء المفضل لأنه، بشكل غير مشابه للبنتاميدين والسورامين، يصل إلى الجملة العصبية المركزية. إن Nifurtimox هو الدواء الأشيع استعمالاً في داء شاغاس. الجواب (B).

14. إن الميترونيدازول هو الدواء المفضل الأول في جميع الحالات المدونة ما عدا داء المتكيس الرئوي. الجواب (C).

15. إن كينيدين سلفات هو الدواء القياسي للمعالجة عن طريق الفم في الهجمات الحادة من الملاريا الناجمة عن *المصورات المنجلية المقاومة* على الكلوروكين. يجب أن يستعمل مشاركة مع واحد أو أكثر من أدوية مضادات الملاريا الأخرى مثل الدوكسي سيكلين، كليندامسين أو البيريميتامين مع سلفاديازين. الجواب (E).

54 الأدوية المضادة للديدان

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد الأدوية المفضلة لمعالجة الأخماج الشائعة الناجمة عن الديدان الممسودة، المثقوبات والوحيدة.
- وصف آليات تأثير (إذ كانت معروفة)، الميزات الحرائكية الفارماكولوجية الهامة والتأثيرات السمية الرئيسة لهذه الأدوية.
- وصف الميزات الرئيسة لأهم مضادات الديدان الاحتياطية.

المفاهيم

تمتلك الأدوية المضادة للديدان بنى كيميائية، وآليات تأثير وخصائص تختلف فيها بينها، وقد تم كشف غالبيتها بطرق تجريبية، والعديد منها يؤثر ضد طفيليات نوعية، وعدد قليل من هذه الأدوية يخلو من التأثيرات السمية الهامة على خلايا المضيف. بالإضافة إلى التأثيرات المباشرة للأدوية، فإن التفاعلات تجاه الطفيليات الميتة والتي في طريقها للموت قد تسبب سمية خطيرة لدى المرضى. في النص الآتي، تم تقسيم الأدوية في ثلاثة مجموعات بناء نوع الديدان المتأثرة بشكل رئيس (المسودة، المثقوبات، الوحيدة). الأدوية المفضلة والعوامل البديلة المستعملة من أجل أخماج الديدان مدونة في الجدول 54-1.

الأدوية المؤثرة على الديدان الممسودة

تشمل الديدان المسودة المعوية الهامة سريرياً والتي تستجيب على المعالجة الدوائية كلاً من *الدودة الحادة الذيل* (الديدان الدبوسية)، *شعرية الذيل الرقيقة* (الديدان السوطية)، *الصفر الخراطيني* (الديدان المدورة)، الملقوات، *وأنواع الفتاكة* (الديدان الشصية)، *والأسطوانيات* البرازية (الديدان الخيطية). هناك أكثر من بليون إنسان في العالم مصاب بالديدان المسودة المعوية. إن الخمج بالديدان الدبوسية شائع في الـ USA، بينما الديدان الشصية

جدول 54-1: أخماج الديدان الرئيسة والأدوية المستعملة في معالجتها.

العامل الخامج	الأدوية المفضلة	الأدوية البديلة
الديدان المسودة *الصفر الخراطيني* (الديدان المدورة)	Pyrantel pamoate, mebenazole	Albendazole levamisole, piperazine
الفتاكة الأمريكية، المقلوات العفجية (الديدان الشصية)	Pyrantel pamoate, mebenazole	Albendazole levamisole,
شعرية الذيل الرقيقة (الديدان السوطية)	Mebendazole	Albendazole, Pyrantel pamoate
الأسطوانيات البرازية (الديدان الخيطية)	Ivermectin	Thiabendazole, albendazole
الدودة الحادة البرازية (الدبوسية)	Mebendazole, pyrantel pamoate	Albendazole
اليرقانة الهاجرة (larva migrans)	Thiabendazole	Albendazole, diethyicarbamazine
النخرية النبكروفيتة، Brugia malayl	Diethylcarbamazine	Ivermeetin
كلابية الذنب الملتوية داء الفلوك (المثقوبات)	Ivermectin	Ivemectin
داء المنشقات الدموية	Praziquantel	Metrifonate
داء المنشقات المانسونية	Praziquantel	Oxamniquine
داء المنشقات اليابانية	Praziquantel	لا يوجد
جانبية المناسل الوسترمانية	Praziquantel	Bithionol
المتورقة الكبدية	Biothionol	Praziquantel, emetine, dehydroemetine
الديدان الشريطية (الوحيدة) *الشريطية العزلاء*	Niclosamide, praziquantel	Mebendazole
الشريطية المسلحة	Niclosamide, praziquantel	
العوساء العريضة	Niclosamide, praziquantel	
داء المتكيس الشريطي	Albendazole	Praziquantel
الشريطية المشوكة (الكيسة العدارية)	Albendazole	Mebendazole

والخيطية مستوطنة في جنوب الـ USA.

تشمل الديدان المسودة اليرقة الهاجرة الجلدية التي تستجيب على العلاج الداوئي، وتشاهد في جنوب أمريكا. تستجيب أنواع التتينة المدينية، كلابية الذنب، القوسية، *النخرية النبكروفتية* (سبب الفيلاريا) جميعها على المعالجة الدوائية. يزيد عدد الأشخاص المصابين عالمياً بالديدان المسودة عن نصف بليون.

A. Albendazole:

1. **الآليات:** آلية تأثيره غير واضحة، يحصر الدواء التقاط الغلوكوز في كل من اليرقة والطفيليات الكهلة، الذي يؤدي إلى نقص تشكل الـ ATP وبالتالي تمنع حركة الطفيلي. قد يشمل تأثير Albendazole أيضاً الأنابيب الدقيقة بشكل مشابه لما وصف في الـ mebendxazole والتيابندازول.
2. **الاستعمال السريري:** يمتلك الدواء تأثير مضاد للديدان واسع الطيف. وهو الدواء البديل لليرقانة الهاجرة migrans، الاسكاريس والأخماج الناجمة عن الديدان المدورة، السوطية، الشصية، الدبوسية والخيطية، أيضاً فإن Albendazole فعّالاً ضد الدودة الوحيدة الخنزيرية في مرحلة اليرقة.
3. **السمية:** يمتلك Albendazole قليل من التاثيرات السمية خلال الكورس العلاجي، قد يحدث نقص كريات بيض عكوس، تساقط أشعار، وتبدل أنزيمات الكبد بالاستعمال المطول له. بينت الدراسات السمية الطويلة الأمد عند الحيوانات تثبيط لنقي العظام وسميته للأجنة.

B. Diethylcarbamazine:

1. **الآليات:** يمنع حركة أجنة الفيلاريا الخيطية بآلية غير معروفة، يزيد حساسيتها لآليات دفاع المضيف.
2. **الاستعمال السريري:** هو العلاج المفضل في الفيلاريا والعلاج البديل عندما يستعمل مشاركة مع الـ Suramin

من أجل داء كلابية الذنب، تقتل أجنة الفيلاريا الخيطية بنسبة أكبر من الديدان الكهلية. يمتص هذا الدواء بسرعة من الجهاز الهضمي ويطرح في البول.

3. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث صداع، وهن، تعب، وقمة، تفاعلات ناجمة عن تحرر البروتينات من الفيلاريا الميتة تشمل حدوث حمى، اندفاعات، أذية عينية، ألم مفصلي وعيني والتهاب أوعية لمفاوية. في داء كلابية الذنب، يشمل تفاعل مازوتي **Mazzotti R.** غالبية هذه الأعراض بالإضافة لهبوط الضغط، حمى، كرب نفسي، إعياء.

C. Ivermectin:

1. **الآليات:** يعزز الـ Ivermectin النقل العصبي بتوسط الـ GABA في الديدان المسودة ويؤدي لعدم حركة الطفيليات، يسهل نزعها من الجملة الشبكية البطانية. وهو ذات سمية اصطفائية لأن الناقل العصبي الـ GABA عند الإنسان موجود فقط في الجملة العصبية المركزية والـ Ivermectin لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي.
2. **الاستعمال السريري:** هو الدواء المفضل في داء كلابية الذنب، يؤثر أكثر من الـ diethyl carbamazine، ويسبب حمى عرضية، وتفاعلات عينية. والـ Ivermectin أيضاً الدواء المفضل في الأسطوانيات البرازية ودواء بديل في الفيلاريا.
3. **السمية:** إن جرعة وحيدة منه في معالجة داء كلابية الذنب تسبب تفاعلات مازوتي التي تشمل حمى، صداع، دوار، اندفاعات، حكة، تسرع قلب، هبوط ضغط، وآلام في المفاصل، العضلات والغدد اللمفاوية. هذه الأعراض قصيرة الأمد وغالبيتها يمكن السيطرة عليه بمضادات الهسيتامين ومضادات الالتهاب غير الستروئيدية.

D. Piperazine:

1. **إن الآلية:** يؤدي إلى شلل ديدان الأسكاريس من خلال تأثيره كمقلد لمستقبلات الغابا. تغادر الديدان المشلولة حية بواسطة الحركات الحوية الطبيعية.
2. **الاستعمال السريري:** البيرازين هو الدواء البديل في معالجة الأسكاريس.
3. **السمية:** إن التخريش الهضمي هو أكثر التأثيرات الجانبية الشائعة. يجب أن لا يستعمل البيرازين عند مرضى الاضطرابات الاختلاجية.

E. Piperazine

1. **الآلية:** يؤثر كمثبط اصطفائي لتركيب الأنابيب الدقيقة والتقاط الغلوكوز في الديدان المسودة.
2. **الاستعمال السريري:** البيرازين هو الدواء البديل في معالجة الأسكاريس.
3. **السمية:** إن التخريش الهضمي هو أكثر التأثيرات إيجابية الشائعة. يجب أن لا يستعمل البيبرازين عند مرضى الاضطرابات الاختلاجية.

F. Pyrantel pamoate:

1. **الآلية:** إن الـ Pyrantel pamoate وشبيهة الـ **oxantel pamoate** ينبه مستقبلات النيكوتين الموجودة في الوصل العصبي العضلي في الديدان المسودة. يسبب تقلصات عضلية، يليها شلل عضلي بنزع الاستقطاب.
2. **الاستعمال السريري:** البيرانتيل باموات هو أحد اثنين من الأدوية المفضلة (مع الميبندازول لمعالجة الأخماج الناجمة عن الديدان الشصية، الدبوسية، والمدورة) يمتص الدواء بشكل قليل عندما يعطى عن طريق الفم.
3. **السمية:** تاثيرات غير المرغوبة قليلة وتشمل اضطراب هضمي، صداع، وضعف.

G. Thiabendazole:

1. **الآلية:** إن التيابندازول ذو بنية متشابهة مع الميبندازول ويمتلك تأثير مشابه على الأنابيب الدقيقة.
2. **الاستعمال السريري:** التيانبدازيول هو الدواء المفضل للأشكال الحشوية لليرقة «migrans» الهاجرة ودواء فعّال في معالجة الأسطوانيات البرازية، واليرقة الهاجرة الجلدية، والأخماج بالديدان الخيطية، يمتص التيابندازول بسرعة من الجهاز الهضمي ويستقلب بالإنزيمات الكبدية، يمتلك الدواء تأثير مضادة للالتهاب وتأثيرات معززة للمناعة لدى المضيف.
3. **السمية:** تشمل التأثيرات السمية حدوث تخريش هضمي، صداع، دوخة، نعاس، نقص الكريات البيض، بيلة دموية، وتفاعلات تحسسية تشمل ركودة صفراوية داخل كبدية.

تفاعلات تنجم عن موت الطفيلي تضم حمى، قشعريرة واعتلال عقد لمفاوية واندفاع جلدي.

مهارة حفظية: المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات عند الحامل

يستعمل الميبندازول بشكل واسع في أخماج الديدان المسودة ولكنها مضادة للاستطباب عند الحامل بسبب احتمال سميتها للأجنة. تذكر الأدوية المستعملة في معالجة أخماج الجراثيم، الفطور، الأوالي والفيروسات.

1. أي الأدوية تستطيع أن تتذكرها حيث تفوق مخاطرها لدى الحامل فوائدها؟
2. أي من تستطيع أن تتذكرها التي تعتبر مضادة للاستطباب لدى الحامل بالحالة الطبيعية ولكن قد تستعمل إذا تغلبت فوائدها على مخاطرها؟

جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.

الأدوية المؤثرة على المثقوبات

تشمل المثقوبات الهامة سريرياً أنواع المنشقات (الفلوك الدموية، تبين أن تصيب 150 مليون شخص في العالم)، Cionorchis sinemsis (الفلوك الكبدي، مستوطن جنوب شرق أسيا)، جانبية المناسل الوسترومانية (الفلوك الرئوي، مستوطن في شبة القارة الأسيوية والهندية). فإن أخماج الفلوك تستجيب بشكل جيد على الـ Praziquantel، مع بعض الاستثناءات.

A. **Praziquantel**:

1. **الآلية:** يزيد البرازي كوانتيل من نفوذية الغشاء تجاه الكلسيوم مسبباً تقلصاً مميزاً بدئياً ومن ثم تصاب عضلات المثقوبات بالشلل. يتبع ذلك تشكل فجوات وموت الطفيليات.
2. **الاستعمال السريري:** يمتلك البرازي كوانتيل طيف واسع كمضاد للديدان في كلاً من أخماج المثقوبات والديدان الشريطية. هو الدواء المفضل في داء المنشقات (جميع الأنواع)، الـ Clonorchiasis، وجانبية المناسل والأخماج الناجمة عن فلوك الأمعاء الدقيقة والغليظة. الدواء فعّال ضد أشكال المنشقات غير الناضجة والكهلة. والبرزي كوازتيل هو أحد الدوائين المفضلين (مع النيكلوزايد) في الأخماج الناجمة عن الديدان الشريطية (جميع أنواع الديدان الشريطية) وفي معالجة الداء الشريطي المتكيس.
3. **الحرائك الفارماكولوجية:** ذو امتصاص سريع من الجهاز الهضمي، وتستقلب عن طريق الكبد إلى مواد معطلة.
4. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة الشائعة حدوث صداع، دوار، توعك، وبشكل أقل تواتراً تخريش هضمي، اندفاع هضمي وحمى. وهو مضاد استطباب في الإصابة العينية لداء المتكيس الشريطي.

B. **Bithionol**:

1. **الاستعمال السريري:** إن biothionol هو الدواء المفضل في معالجة داء الشريطيات (الفلوك الكبدي لدى الماشية) وهو دواء بديل في جانبية المناسل. آلية التأثير غير معروفة وهو ذو فعّالية عن طريق الفم ويطرح في البول.
2. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث غثيان وإقياء وإسهال وآلام بطنية، دوخة وسمية ضيائية، وبشكل أقل تواتراً يمكن أن يحدث حمى، طنين، بيلة بروتينية ونقص الكريات البيض.

C. **Metrifonate**: هو طليعة دوائية فوسفورية عضوية تتحول في الجسم إلى مثبط كولين استراز dichlorvos. يؤثر المستقلب الفعّال بشكل مفرد ضد المنشقات الدموية (سبب حدوث البلهارزيا). تحدث التأثيرات السمية من التنبيه الكوليزجي المفرط.

D. **Oxaminquine**: الدواء فعّال بشكل مفرد في الأخماج الناجمة عن داء المنشقات المانسونية، يؤثر على الأشكال غير الناضجة الذكرية والأشكال الكهلة من المنشقات. الدوخة تأثير شائع غير مرغوب وقد يحدث أيضاً صداع، تخريش هضمي، وحكة. تشمل تفاعلات موت الطفيلي ازدياد الحمضات شري، وارتشاحات رئوية. لا ينصح بهذا الدواء لدى الحامل أو المرضى ذوي سوابق اضطرابات اختلاجية.

الأدوية المؤثرة في الديدان الوحيدة (الديدان الشريطية)

هناك أربع أنواع من الديدان الشريطية الهامة سريرياً هي: *الشريطية الغزلاء* (دودة البقر)، *الشريطية المسلحة* (دودة الخنزير تسبب تشكل كيسات شريطية في الدماغ والعينين)، *العوساء العريضة* (دودة السمك)، *وداء المتكيس الحبيبي* (دودة الكلب والتي تسبب الكيسات المائية في الكبد، الرئتين، والدماغ). الأدوية الرئيسة المستعملة في معالجة أخماج الديدان الوحيدة هي البرازي كوانتيل (انظر أعلاه) والنيكلوزاميد.

A. **Nidosamide**:

1. **الآلية:** قد يؤثر النيكليوزاميد عن طريق الفسفرة التاكسدية غير المزدوجة أو بتفعيل الـ ATPase.
2. **الاستعمال السريري:** هو أحد الدوائين المفضلين (مع البرازي كوانتيل) لمعالجة الأخماج الناتجة عن الديدان الشريطية البقرية، الخنزيرية السمك. ولكنه غير فعّال في *داء المتكيس الشريطي* (حيث يستعمل الـ Albendazole أو Praziquantel) أو مرض الكيسة العدارية الناجمة عن داء المتكيس الحبيبي (حيث يستعمل الـ Albendazole). إن رأس وشدف الشريطية تقتل عادة، ولكن لا تتأثر البيوض بالدواء. النيكليوزاميد هو دواء فعّال في الأخماج الناجمة عن داء الفلوك الأمعاء الغليظة والدقيقة.
3. **السمية:** التأثيرات السمية عادة خفيفة ولكن تضم اضطراب هضمي، صداع، اندفاعات، وحمى، قد تنجم بعض هذا التأثيرات من الامتصاص الجهازي للمستضدات الناجمة عن تقويض الطفيليات.

قائمة الأدوية

انظر الجدول 54-1.

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواباً واحداً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. كل الأدوية التالية تكون فعّالة ضد الديدان المسودة. أي منها يسبب شلل عضلي من خلال تفعلية لمستقبلات الغابا الناقل المثبط؟
   (A) Albendazde
   (B) Diethylcarbamazme
   (C) Mebendazde
   (D) Piperazine
   (E) Pyrantel Pamoate

2. مريض مصاب بخمج الدودة الشريطية يجب أن يعالج بالنيكلوزاميد. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالدواء أقل صحة؟
   (A) الدواء غير فعّال ضد الدودة الشريطية الكلبية
   (B) النيكليوزاميد فعّال ضد أنواع الشريطية *والعوساء العريضة*
   (C) من المحتمل أن يصاب المريض بالخمج بأكل اللحم أو السمك النيئ أو غير المطهي بشكل جيد
   (D) النيكليوزاميد فقط فعّال ضد الديدان المعوية
   (E) الدواء سوف يقتل بيوض الطفيلي

3. مبشر من شيكاغو أرسل ليعمل في منطقة جغرافية من أمريكا الوسطى حيث تستوطن *كلابية الذنب الملتوية*. الأخماج الناجمة عن هذه الديدان المسودة النسيجية (داء كلابية الذنب) تكون السبب الرئيس لما يدعى عمى النهر (river blindess)، حيث تهاجر أجنة الفيلاريا الخيطية عبر الأنسجة الجلدية وتتركز في العينين. أي من الأدوية التالية يمكن أن تستعمل وقائياً لمنع حدوث داء كلابية الذنب؟
   (A) Bithionol
   (B) Ivermectin
   (C) Niclosamide
   (D) Oxamniquine
   (E) Suramin

4. شخص من غير المواطنين تطور لديه داء كلابية الذنب في منطقة مستوطنة سوف يعالج طبيعيا بالـ Ivermectin ومن المحتمل أن يعاني من تفاعل مازوتي. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بهذا التفاعل أقل صحة؟

(A) إن تفاعل مازوتي أكثر شدة لدى البالغين من الأشخاص المغتربين مما هو لدى البالغين من المواطنين الأصليين.
(B) تشمل الأعراض عادة حدوث صداع، ضعف، اندفاع، آلام عضلية، هبوط ضغط، ووذمة محيطية.
(C) هذا التفاعل ناجم عن سمية دوائية
(D) تخفف NSAIDs والستروئيدات من أعراض هذا التفاعل
(E) ينجم هذا التفاعل عن قتل أجنة . الفيلاريا الخيطية

5. أي من العبارات التالية حول البيرانتيل باموات أقل صحة؟
(A) فعال بشدة في أخماج الديدان الدبوسية
(B) تأثيراته على الوصل العصبي العضلي مشابهة لتأثير السكسونيل كولون
(C) تتعلق تأثيراته السمية بشكل رئيس بالسبيل الهضمي بسبب أن كمية قليلة من الجرعة الفموية تمتص فيها
(D) تعادل فعالية الدواء فعالية النيكليوزاميد في معالجة أخماج الديدان الشريطية
(E) يقتل الدواء الديدان الكهلة في الكولون ولكنه لا يؤثر على البيوض

6. طالب يدرس الطب في جامعة كاريبيه تطور لديه حمى، قشعريرة، وإسهال ناجمة عن *داء المنشقات المانسونية*، ووصف له Oxamniquine. أي من العبارات التالية حول المعالجة المستهدفة صحيحة؟
(A) ليس فعال في المراحل المتأخرة من العلاج
(B) عند مريض لديه قصة اختلاجات سابقة، فإنه يوصى بقبوله بالمشفى خلال المعالجة
(C) الدواء فعال في الأشكال الأخرى من داء المنشقات
(D) الـ Oxamniquine داء آمن خلال الحمل
(E) يحصر الدواء مستقبلات الـ GABA في المثقوبات

7. شاب كوري عمره 22 عاماً انتقل حديثاً إلى مينوسوتا. لديه أعراض داء الفلوك الكبدي «Clonorchiasis» (قمة، ألم بطني علوي، زيادة حمضات)، على افتراض أنه كان بتماس في وطنه مع الفلوك الكبدي الشرقي المستوطن. ولديه أيضاً أعراض داء العوساء (عدم راحة بطنية، إسهال، فقر دم ضخم الأورمات)، قد يكون ناجماً عن تناول السمك النيئ من البحيرات بالقرب من الحدود الكندية. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة كلاً من داء العوساء وداء الفلوك الكبدي لدى هذا المريض؟
(A) Albendazde
(B) Ivermectin
(C) Levamisole
(D) Niclosamide
(E) Praziquantel

8. أي من الأخماج التالية الناجمة عن الديدان أقل احتمالاً أن تستجيب على المعالجة على البرازي كوانتيل؟
(A) الكيسة العدارية
(B) داء الديدان الخلفية الخصي
(C) جانبية المناسل
(D) خمج الدودة الشريطية الخنزيرية
(E) داء المنشقات

العبارات 9-10: راعي غنم يعيش غالبية أيام السنة في جبال نيفادا الشرقية قبل بالمشفى كونه مصاباً بكيسات كبدية (الداء الكيسي) يعزى إلى إنتان *بالشريطية المحببة*، دودة الكلب. رفض إجراء جراحة لاستئصال الكيسات.

9. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون مفيدة نوعاً ما في حالته؟
(A) Albendazde
(B) Ivermectin
(C) Niclosamide
(D) Oxamniquine
(E) Suramin

10. حيث أن المريض سوف يخضع للمعالجة الدوائية لعدة أشهر، فيجب أن تتم مراقبة التأثيرات السمية على:
(A) الأفناد
(B) الكلية
(C) الكبد
(D) الأعصاب المحيطية
(E) الشبكية

11. أي من التأثيرات غير المرغوبة التالية تحدث باستعمال الميبندازول خلال معالجة الإصابة بالديدان المسودة المعوية؟

(A) يرقان ركودي صفراوي
(B) عتمات قرنية
(C) تفاعل مازوتي
(D) اعتلال أعصاب محيطي
(E) ليس كل ما ذكر أعلاه

12. طفل مصاب بسوء التغذية عمره 12 عاماً يعيش في منطقة ريفية في جنوب USA يشتكي من ضعف وحمى وسعال وألم بطني وزيادة حمضات. أخبرتك والدته بأنها شاهدت ديدان نحلية طويلة في براز طفلها. وبعض الأحيان مع وجود الدم. ثم تثبيت التشخيص المفترض *بالاسكاريس* بوجود بيوض الصفر الخراطيني في البراز. وكذلك أظهر الفحص المخبري البيولوجي الحيوي وجود بيوض الفتاكة الأمريكية. الدواء الأكثر احتمالاً لأن يكون فعالاً في معالجة هذا الطفل هو
(A) Diethylcar crabamazime
(B) Ivermectin
(C) Mebendazole
(D) Niclosamide
(E) Praziquantel

توجيهات (العبارات 13-17): تتبع هذه القصة التاريخية بأسئلة مناقشة، اكتب باختصار الإجابات (2-5 جمل) ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر قسم الإجابات.

امرأة عمرها 20 عاماً بصحة جيدة خططت لتزور كينيا برحلة وبرنامج دراسي. تم تمنيعها ضد الكزاز، التيفوئيد، الكوليرا، والحمى الصفراء، أخذت غلوبولين مناعي حقناً عضلياً (IGIM)، وفي كينيا أخذت الكلوروكين والفانسيدار (بيريميتامين وسلفادوكسين) للوقاية من الملاريا. بعد عشرة أسابيع، كانت واحدة من 15 طالباً (من أصل 18 طالب في المجموعة) كمريضة بالحمى، ألم بطني، إسهال غير مدمى، تطور لديها بعد خمس أيام ألم بالظهر ومن ثم فقد قدرتها على السير. أظهر فحص البراز وجود منشقات مانسوني، وقد شخص لديها داء المنشقات مع التهاب نخاع عارض.

عولجت بال Oxamniquine ونقلت إلى ال USA، حيث أظهر تقييمها وجود شلل رخو مع نقص حس اللمس وحس الحرارة في جلد القدمين، فحص السائل الدماغي الشوكي أظهر تكاثر الخلايا اللمفية (pleocytosis) وارتفاع البروتين. كانت الفحوص المصلية للمتفطرات والعوامل المرضية الفيروسية سلبية. لم يظهر تصوير النخاع الشوكي وجود كتل قابلة بحاجة إلى عمل جراحي.

عولجت المريضة بالبرازي كوانتيل وبجرعات عالية في الدكساميتازول. تحسنت الوظيفة الحركية والحسية لديها، وخلال شهر بدأت تتجول بالمساعدة في مركز التأهيل.

13. لماذا كانت هذه المريضة تتناول الكلوروكين والبيريميتامين . سلفادوكسين من أجل الوقاية من الملاريا؟
14. لماذا استعمل Oxamniquine في المعالجة البدئية لداء المنشقات في هذه الحالة؟ ما هي تأثيراته غير المرغوبة المتوقعة؟
15. لماذا يختلف البراز كوانتيل عن الأدوية الأخرى المستعملة في داء المنشقات؟ ما هو المعروف حول آلية التأثير؟
16. ما هي التأثيرات غير المرغوبة المتوقعة للبرازي كوانتيل؟
17. لماذا وصف الديكساميتازون؟

الأجوبة

1. البيبرازين وال Ivermectin (ليس مدون في السؤال) كلاهما يسبب شلل عضلي في الديدان المسودة بتأثيرهما على مستقبلات GABA. يرخي البيرانتيل باموات العضلات بحصاره المستقبلات النيكوتينية. يسبب دي اتيل كاريامازين أيضاً ارتخاءً عضلياً، ولكن الآلية غير معروفة. مركبات البنزاميدازول (ألبندازول،

ميبندازول) ترتبط بالـ alpha - tubulins في الديدان فتحصر آليات النقل. الجواب (D).

2. يستعمل النيكليوزاميد غالباً في معالجة أخماج الديدان الشريطية حيث أنه فعال عادة كجرعة وحيدة. يمتص بشكل قليل من السبيل الهضمي، ويسبب بضع تأثيرات جانبية. يبيد الدواء رؤوس وقطع الديدان الشريطية، ولكنه لا يؤثر على البيوض. الجواب (E).

3. يقي الـ Ivermectin من داء كلابية الذنب وهو الدواء المفضل في المعالجة الهجومية للمرض. الأدوية الأخرى الفعالة فقط ضد *كلابية الذنب الملتوية* هي الـ Suramin وdiethyicarbamazine (ليس مدونة في السؤال). لم تعد توصى منظمة الصحة كالعالمية diethylcarbamazine من أجل داء كلابية الذنب، حيث أنه أقل فعالية وأكثر سمية من الـ Ivermectin. السوارمين ذو تأثير سمي على الكلية، الكبد والجملة العصبية ولم يعد تستعمل وقائياً في هذه الحالة. الجواب (B).

4. ينجم تفاعل مازوتي عن التأثير القاتل لـ ivermectin على أجنة الفيلاريا الخيطية وترتبط شدة هذا التفاعل بتحميل أجنة الفيلاريا الخيطية الجلدية. تحدث بتواتر أكثر مع شدة أكبر عند الأشخاص غير المواطنين الأصليين من الأشخاص المواطنين الأصليين في المناطق المستوطنة. سوف يحدث التفاعل بأي دواء قادر على قتل أجنة الفيلاريا الخيطية. وهو ليس سمية دوائية. الجواب (C).

5. تعادل فعالية البيرانتيل باموات فعالية الميبندازول في معالجة الأخماج بالديدان الدبوسية، ولكنه ليس فعالاً في معالجة الأخماج الناجمة عن الديدان الشريطية. الجواب (D).

6. قد يسبب الـ Oxamniquine اختلاجات، خاصة لدى الأشخاص ذوي قصة سابقة باضطرابات اختلاجية. مثل هؤلاء الأشخاص يجب أن يقبلوا بالمشفى أو يعالجوا بالبرازي كوانتيل. إن البرازي كوانتيل فعال ضد كل مراحل المرض الناجمة عن *داء منشقات المانسونية*، بما فيها ضخامة الكبد والطحال المتقدمة. يستعمل بشكل واسع في المعالجة الهجومية، الدواء غير فعال في الأمراض الأخرى من داء المنشقات، وهو مضاد واستطباب عند الحامل. الجواب (B).

7. البرازي كوانتيل هو الدواء المفضل في الأخماج الناجمة عن الفلوك الكبدي الشرقي (Oriental) وعن شريطية السمك. كلا النوعين من الإنتانات تنتقل بشكل رئيس عن طريق استهلاك السمك النيئ. النيكلوزاميد هو أحد الدوائين المفضلين من أجل أخماج دودة شريطية السمك (مع البرازي كوانتيل)، ولكنه ليس فعال ضد الـ *Clonorchis Sinensis*. إن البيندازول غير فعال في أخماج شريطية السمك ولكنه مفيد في دودة الخنزير الشريطية في المرحلة اليرقانية (داء المتكيس الشريطي). الجواب (E).

8. يمتلك البرازي كوانتيل طيفاً واسع الفعالية تشمل العديد من الديدان الشريطية والمثقوبات. ولكن في مرض الكيسة العدارية. يمتلك الدواء فعالية قليلة لأنه لا يؤثر في الغشاء الرشيمي (الانتاشي) *للشريطية المشوكة المحببة* الموجودة في الكيسات المائية. الجواب (A).

9. إن المعالجة المثالية للكيسات المائية هو استئصالها الجراحي. استعمل البندازول بجرعات عالية لمدة 3 أشهر أو أطول. في الكيسات المائية الكبدية يتم تقييم نسبة الشفاء بانكماش أو اختفاء الكيسات، لأقل من 40%. الجواب (A).

10. يحدث ارتفاع أنزيمات الأمينوترانسفيراز بتواتر كبير (15-20% نسبة الحدوث) خلال الطور العلاجي المطول بالميبندازول. وتبين حدوث اليرقان لدى قلة من المرضى، باستثناء الوظيفة الكبدية. لا تتطلب الأجهزة العضوية الأخرى المدونة مراقبة دورية. الجواب (C).

11. إن جرعات الميبندازول المطلوبة من أجل معالجة الديدان المسودة غالباً ما تكون خالية من التأثيرات غير المرغوبة حتى لدى المريض سيئ التغذية أو الوهن. قد يحدث اضطراب هضمي عند الأطفال المصابين إصابة شديدة بالاسكاريس، مع صداع خفيف ودوخة. الجواب (E).

12. الميبندازول والبيرانتيل باموات (ليس مدون في السؤال) هي أدوية مفضلة لمعالجة الأخماج المختلطة الناجمة عن الديدان الشصية والمدورة. إذا أصيب هذا المريض أيضاً *بشعرية الذيل الدقيقة* (الديدان السوطية)، فإن الميبندازول سوف يكون أكثر فعالية من البيرانتيل باموات. الجواب (C).

13. إن *المصورات المنجلية* المقاومة على الكلوروكين مستوطنة في العديد من المناطق الأفريقية بما فيها كينيا، وإن الاستعمال الوقائي للكلوروكين لوحده سوف لن يقي من الإنتان. على الرغم من استعمال البيريمتامين. سلفودوكسين وقائياً، ولكنه ليس الدواء المفضل. إن الجرعات الأسبوعية من الميفلوكين قبل أسبوع من دخول المنطقة الموبوءة، وخلال مدة الإقامة ولمدة 4 أسبوع بعد المغادرة هي الطريقة المفضلة.

14. إن الـ Oxamniquine فعال ضد داء *المنشقات المانسونية* الناضجة وغير الناضجة (ولكن ليس ضد المنشقات الأخرى)، على الرغم من إمكانية حدوث المقاومة. إن الاستعمال البدئي للدواء يفترض أنه مبني على تحديد بيوض الطفيلي في البراز، وسهولة إعطاء الدواء (فعال فموياً). تشمل التأثيرات غير المرغوبة لـ Oxamniquine حدوث دوخة، صداع، نعاس، تخريش هضمي، وحكة، التأثيرات المحتملة التي تكون ناجمة عن موت الطفيلي تشمل ازدياد الحمضات، ارتشاحات رئوية وشرى. قد تسبب الجرعات العالية من الـ Oxamniquine اهلاسات واختلاجات.

15. البرازي كوانتيل هو الدواء المفضل في الأخماج الناجم عن كل أنواع المنشقات. يزيد هذا العامل من نفوذية الغشاء الخلوي للطفيلي تجاه الكلسيوم، مسبباً تقلصاً بدئياً ومن ثم شللاً في العضلات. يصبح الغلاف ذو فجوات ويتحلل مسبباً موت الطفيلي.

16. أن أشيع التأثيرات السمية للبرازي كوانتيل هي التوعك، صداع، دوخة، تخريش هضمي، شرى، وحمى. بعض هذه التأثيرات قد تكون ناجمة عن موت الطفيليات.

17. تستعمل الستروئيدات القشرية السكرية لتثبيط الاستجابات المناعية والالتهابية للمضيف بما فيها التفاعلات الناجمة عن ترسب البيوض في الأوردة وحول النخاع الشوكي.

جواب المهارة الحفظية: المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات عند الحامل

1. يصنف الدواء بالترتيب X بالنسبة لخطورته عند الحامل (من قبل الـ FDA) إذا كانت مخاطر استعمال عند الحامل أكبر من فوائده المحتملة ولقد أثبت أن هذه الأدوية تسبب تشوهات جنينية واجهاضات عند الإنسان. تضم هذه الأدوية الـ Ribavirin المضاد للفيروسات، الـ quinine مضاد الملاريا، الـ Ethionamide وthalidomide استعمالاً في أخماج المتفطرات أيضاً من أدوية المجموعة X.

2. بالنسبة للأدوية المصنفة بالمجموعة D من حيث خطورتها لدى الحامل من قبل الـ FDA، فهناك إثبات بوجود ضرر لدى استعمالها عند الإنسان، ولكن فوائدها الفعالة قد تتفوق على هذه الخطورة. بمعنى أخر، هي ليست مضاد استطباب مطلق عند الحامل. الأدوية الأكثر أهمية في هذه المجموعة هي: الامينوغلوكوزيدات (جينتامسين) والتتراسيكلينات. على الرغم من أن الفلوروكينولونات لم تصنف بالمجموعة D ولكنها لم يتم الموافقة عليها من قبل الـ FDA لاستعمالها لدى الحامل، والعديد من الأدوية الأخرى يجب أن تستعمل بحذر، أو تحاشيها في حال توفر أدوية بديلة.

55 المعالجة الكيميائية للسرطان

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف العلاقة ما بين حرائك الحلقة الخلوية وآلية تأثير والاستعمالات السريرية للأدوية المضادة للسرطان.
- تحديد المجموعات الرئيسة للأدوية المضادة للسرطان. وصف آليات التأثير للأدوية الرئيسة في كل مجموعة، وصف الأليات التي تطور فيها الخلايا الورمية المقاومة تجاه الأدوية.
- تحديد الأدوية المستعملة في البرامج (الأنظمة) العلاجية للأمراض التنشؤية الأكثر شيوعاً ووصف حرائكها الفارماكولوجية وتأثيراتها السمية. فهم السبب المستبطن للمشاركات الكيميائية الورمية وللمعالجات الواقية (المنقذة).

تعلم التعاريف التالية

جدول 55-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
أدوية نوعية التأثير في الحلقة الخلوية (CCS)	مواد مضادة للسرطان تؤثر بشكل اصطفائي على الخلايا الجذعية الورمية عندما تكون بمرحلة الانقسام الخلوي، ولا تؤثر على تلك الخلايا عندما تكون بمرحلة G_0 أو مرحلة الراحة
أدوية غير نوعية التأثير في الحلقة الخلوية (CCNS)	مواد مضادة للسرطان تؤثر على الخلايا الجذعية الورمية عندما تكون بمرحلة الانقسام الخلوي وتؤثر أيضاً على تلك الخلايا عندما تكون في طور الراحة
فرضية لغارتيم القتل Log-Kill hypothesis	مفهوم يستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطان، ويعني ذلك على أن الأدوية المضادة للسرطان تقتل نسبة ثابتة من مجموعة الخلايا الورمية. وليس عدد ثابت من الخلايا الورمية. مثال: الغ - القتل سوف ينقص مجموع الخلايا الورمية بقدر حجم واحد، مثل 90٪ من الخلايا سوف تستأصل
نسبة النمو	نسبة الخلايا النشيطة الانقسام في مجموع الورم
المعالجة الواقية Rescue therapy	وصف مستقلبات داخلية المنشأ لمعاكسة تأثيرات الأدوية المضادة للسرطان على الخلايا السليمة (غير تشوئية)

المفاهيم

تتطلب معالجة السرطان تنوع في الأدوية المختلفة التأثير على عدة مواقع مختلفة مستهدفة (الشكل 55-1).

حرائك الحلقة الخلوية السرطانية:

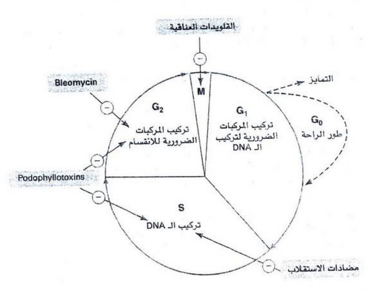
A. **حرائك الحلقة الخلوية:** تعتبر حرائك مجموعة الخلايا السرطانية والحلقة الخلوية السرطانية ذات أهمية حاسمة على التأثيرات والاستعمالات السريرية للأدوية المضادة للسرطان. تؤثر بعض الأدوية المضادة للسرطان بشكل نوعي على الخلايا الورمية الخاضعة للانقسام (أدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية: CCS). وأدوية أخرى (غير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية CCNS) تقتل الخلايا الورمية في كل من مرحلة الانقسام الخلوي ومرحلة الراحة للحلقة الخلوية. أدوية CCS تعتبر عادة أكثر فعالية في طور معين من الحلقة الخلوية (الشكل 55-2). وتؤثر أدوية CCS بشكل خاص في مجموعة كبيرة من الخلايا الورمية في طور التكاثر (مثل عندما تكون نسبة النمو عالية).

B. **فرضية لغ - القتل:** تؤثر الأدوية السامة للخلايا بالحرائك من النموذج الأول، الجرعة المعطاة، تقتل نسبة ثابتة من مجموع الخلايا أكثر مما تطال عدد ثابت من الخلايا. تقترح فرضية لغ - القتل بأن الخلايا الورمية التي يتم القضاء عليها بالأدوية المضادة للسرطان تخضع لتأثير لفارتيمي. مثال ذلك: 3 لغ - القتل من جرعة دواء فعال سوف تنقص من مجموع الورم السرطاني من 10^{12} إلى 10^{9} (مجموعة القتل $10^{12}-10^{9}$ أو 999×10^{9} خلية). نفس هذه الجرعة سوف تنقص من المجموع البدئي من الخلايا من 10^{6} إلى 10^{3} (تقتل 999×10^{3} خلية). في كلا الحالتين، الجرعة التي تنقص عدد الخلايا الورمية بثلاثة نسب حجمية أو 3 لغ.

C. **المقاومة على الأدوية المضادة للسرطان:** إن المقاومة ضد الأدوية من المشاكل الرئيسة في المعالجة الكيميائية للسرطان. تشمل آلية المقاومة الأتي.



الشكل 55-1: مجموعات الأدوية المضادة للسرطان.



الشكل 55-2: مراحل الحلقة الخلوية التي تكون حساسة للأدوية نوعية التأثير (CCS). خمج الخلايا السلمية والتشوئية - يجب أن تمر بمراحل الحلقة الخلوية قبل وأثناء الانقسام الخلوي. تأثيرات الأدوية CCS ربما ليست نوعية لطور خاص، ولكن الخلايا الورمية أكثر استجابة للأدوية النوعية (أو المجموعات الدوائية) في المراحل المشار إليها. الأدوية ذات التأثير غير النوعي على الحلقة الخلوية (CCNS) تؤثر على الخلايا الورمية بينما تكون بمرحلة الانقسام الفعّال وكذلك تؤثر على مرحلة الراحة (G_0).

1. **ازدياد إصلاح الـ DNA:** إن ازدياد نسبة إصلاح DNA الخلايا الورمية قد يكون مسؤولاً عن المقاومة وهو ذو أهمية خاصة في غالبية العوامل المؤلكلة والـ Cisplatin.
2. **تشكل عوامل لاقطة:** تزيد بعض الخلايا الورمية من إنتاج عوامل الـ Thiol اللاقطة (مثل الغلوتاثيون)، التي تتداخل مع الأدوية المضادة للسرطان وتشكل أنواع تفاعلية تمتلك ألفة الكترونية (electrophilic). هذه الآلية مسؤولة عن المقاومة تجاه الـ Bleomycin العامل المؤلكل، cilplatin وanthracyclines.
3. **تبدل في الإنزيمات المستهدفة:** التبدلات في الموقع الأنزيم الحساس للدواء، ديهيدروفولات ريدكتاز، وازدياد التركيب الأنزيمي هي آليات مقاومة الخلايا الورمية تجاه الميتوتركزات.
4. **نقص تفعيل طلائع الدواء:** إن مقاومة مضادات الاستقلاب البورينية (Thioguanine, Mercaptopurine) ومضادات الاستقلاب البيريميدين (Fluorouracil, Cytarabine) يمكن أن تنجم عن نقص فعالية أنزيمات الخلايا الورمية المطلوبة لتحويل طلائع الأدوية إلى المستقلبات السامة للخلية.
5. **تعطيل الأدوية المضادة للسرطان:** ازدياد فعالية الأنزيمات القادرة على تعطيل الأدوية المضادة هي آلية مقاومة الخلية الورمية لغالبية مضادات الاستقلاب البورينية والبيريميدية.
6. **نقص تراكم الدواء:** يشمل هذا الشكل من المقاومة المتعددة للدواء ازدياد التعبير عن المورثة الطبيعية (مورثة *MDR1*) من أجل بيتا غلوكوبروتين موجود على سطح الخلية. هذه الجزيئة الناقلة مسؤولة عن تسريع إخراج (effux) العديد من الأدوية المضادة للسرطان إلى خارج الخلايا المقاومة.

العوامل المؤلكلة

تشمل العوامل المؤلكلة الخردل الآزوتي، **cyclophosphamide, (mechlorethamine, nitrosoureas, cholrambucil) Carmustine [BCNV]، Lomustine [CCNU])، وalkylsulfonates (busulfan)**. وأدوية أخرى تؤثر جزئياً كعوامل مؤلكلة تشمل **cisplatin، dacarbazine، وprocarbazine**.

العوامل المؤلكة هي أدوية غير نوعية التأثير في الحلقة الخلوية (CCNS). تشكل أنواع جزيئية تفاعلية تؤلكل المجموعة المحبة للنواة على أسس الـ DNA، بشكل نوعي على الآزوت رقم 7 (N-7) في الغوانين. إن الارتباط المتصالب لأسس DNA يتم بشكل مزدوج شاذ ويؤدي لانشطار شريط DNA. تحدث المقاومة الخلوية الورمية للأدوية من خلال ازدياد إصلاح الـ DNA، نقص نفوذية الدوائية أو إنتاج عوامل لاقطة مثل الثيول.

A. Cyclophosphamede:

1. **الحرائك الفارمكولوجية:** يتوسط السيتوكروم P450 الكبدي التحول الحيوي للسيكلوفوسفاميد إلى مضاد ورمي فعّال. أحد منتجاته التقويضية هو acrolein.
2. **الاستعمال السريري:** تشمل استعمالات السيكلوفوسفاميد لمفوما لاهودجكين، سرطان الثدي والمبيض، والنوروبلاستوما.
3. **السمية:** اضطراب هضمي، تثبيط نقي عظام، تساقط أشعار من التأثيرات غير المرغوبة المتوقعة. التهاب المثانة النزفي الناجم عن الـ acrolein قد ينقص بالإماهة الشديدة وباستعمال mercaptoethansulfonate (mesna). قد يسبب السيكلوفوسفاميد سوء وظيفة قلبية، وانسمام رئوي ومتلازمة SIADH (متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار).

B. Mechlorethamine:

1. **الآلية والحرائك الفارماكولوجية:** يتحول هذا المركب عفوياً في الجسم إلى منتج سمي تفاعلي.
2. **الاستعمال السريري:** من المعروف جيداً استعماله في طريقة MOPP (انظر أدناه) لداء هودجكن.
3. **السمية:** اضطراب هضمي، تثبيط نقي العظام، تساقط أشعار شائع الحدوث. ويمتلك تأثيرات Vesicant ملحوظة.

C. Carmustine (BCNU) وLomustine (CCNU):

1. **الحرائك الفارماكولوجية:** إن كلاً من BCNU وCCNU هي مركبات nitrosoureas ذات انحلالية عالي بالدسم تسهل عبورها للجملة العصبية المركزية.
2. **الاستعمال السريري:** يستعمل BCNU وCCNU كمعالجة مشاركة في معالجة أورام الدماغ.
3. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة اضطراب هضمي، تثبيط نقي عظام وسوء وظيفة الجملة العصبية المركزية.

D. Cisplatin وcarboplatin:

1. **الحرائك الفارماكولوجية:** يستعمل الـ Cisplatin وريدياً، يتوزع في غالبية الأنسجة ويطرح دون تبدل عن طريق الكليتين.
2. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ Cisplatin بشكل شائع كمركب في برامج معالجة كارسينوما الخصية وسرطانات المثانة، الرئة والمبيض. يتملك Carbopiatin استعمالات متشابهة.
3. **السمية:** يسبب Cispiatin اضطراب هضمي، وسمية دموية متوسطة وسمية عصبية (التهاب أعصاب محيطي وأذية عصبية سمية) وسمية كلوية. قد تنقص الأذية الكلوية باستعمال المانيتول مع الإماهة القسرية. Carboplatin أقل سمية للكلية من الـ Cispiatin وأقل احتمالاً في إحداثة للطنين ونقص السمع، ولكنه يمتلك تأثير أكبر كمثبط لنقي العظام.

E. Procarbazine:

1. **الآليات:** هو عامل تفاعلي يشكل بيروكسيد الهيدروجين، الذي يحدث جذور حرة تسبب انشطار شريط DNA.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** هو مركب يخترق غالبية الأنسجة عند إعطاءه فموياً، بما فيها السائل الدماغي الشوكي، ويطرح عن طريق الاستقلاب الكبدي.
3. **الاستعمال السريري:** يستعمل هذا الدواء بشكل أساسي كأحد مركبات نظام MOPP لمعالجة داء هودجكن.
4. **السمية:** يثبط البروكاربازين نقي العظام ويسبب تخريش هضمي، سوء وظيفة الجملة العصبية المركزية، اعتلال عصبي محيطي وتفاعلات جلدية. يثبط العديد من الأنزيمات بما فيها MAO وتلك المسؤولة عن الاستقلاب الكبدي. وقد حدثت تفاعلات شبيهة بالـ disufiram عند إشراكه مع الكحول. هذا الدواء مولد لابيضاض الدم.

F. **عوامل مؤلكلة أخرى:** يستعمل أحياناً Busulfan في الابيضاض النقوي المزمن. يسبب قصور كظري، تليف رئوي، وتصبغ جلدي. Decarbazine يستعمل في داء هودجكن كجزء من نظام ABVD. يسبب تساقط أشعار، اندفاعات جلدية، اضطراب هضمي، تثبيط عظام، سمية ضيائية، متلازمة شبيهة بالأنفلونزا.

مضادات الاستقلاب

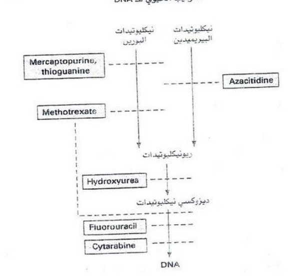
تتشابه مضادات الاستقلاب بنيوياً مع المركبات داخلية المنشأ وتعاكس حمض الفوليك (methotrexate)، البورينات (thioguanine, mercaptopurine) أو البيريميدين (cytarabine, fluorouracil). وهي ذات تأثير نوعي على الحلقة الخلوية تؤثر بشكل رئيس على المرحلة S من الحلقة الخلوية. تظهر أماكن تأثيرها على سبيل تركيب DNA في الشكل 55-3. إضافة لتأثيراتها السمية على الخلايا التنشؤية. تمتلك المضادات أيضاً تأثيرات مثبطة للمناعة. بعض استعمالاتها في الأمراض التنشؤية مدونة في الجدول 55-2.

A. Methotrexate:

1. **آليات التأثير والمقاومة:** الميتوتركزات هو ركيزة ومثبط لأنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز. يؤدي هذا التأثير لإنقاص تركيب التيميديليت، نيكلوتيدات البورين والحموض الأمينية وبذلك يتدخل باستقلاب الحمض النووي والبروتين. يبدو أن تشكل مشتقات متعددة الفلوتامات للميثوتراكزات ذات أهمية من أجل تأثيراتها السمية. تشمل آليات مقاومة الخلية الورمية إنقاص تراكم الدواء، تبدلات في حساسية الدواء أو فعالية ديهيدروفولات ريدكتاز، ونقص تشكل المشتقات عديدة الفلوتامات.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** إن الإعطاء الفموي والوريدي للميتوتراكزات يعطي توزع نسيجي جيد باستثناء الجملة العصبية المركزية. لا يستقلب الميتوتركزات وتعتمد تصفيته على وظيفة الكلية، الإماهة الكافية مطلوبة للوقاية من تشكل البلورات في الأنابيب البولية.
3. **الاستعمال السريري:** يفيد الميتوتركزات في الكوريوكارسينوما، الابيضاض الحاد، لمفاويا لاهودجكن ولمفوما الخلايا T الجلدية، وسرطان الثدي. يستعمل الميتوتركزات أيضاً في التهاب المفاصل الرثواني والصداف وكمجهض.
4. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة تثبيط نقي العظام، تأثيرات سمية على الجلد والغشاء المخاطي للأنبوب الهضمي (التهاب مخاطيات). قد يلجأ لإنقاص التأثيرات السمية للميتوتركزات على الخلايا السليمة بإعطاء حمض الفونينيك (Leucovorin)، تدعى هذه الطريقة **بالمعالجة الواقية باللوكوفيرين Leucovorin resucue**. لقد أدت المعالجة المديدة بالميتوتركزات إلى سمية كبدية وارتشاحات رئوية. تعزز سمية الميتوتركزات بالساليسيلات، NSAIDs، سلفاميدات، سلفونيل يوريا.

B. Mercarptopurine (6-MP) وThioguanine (6-TG):

1. **آليات التأثير والمقاومة:** إن كلاً من الميركابتورين والثيوغوانين من مضادات الاستقلاب البورينية. يتفعل كلا الدوائين بأنزيمات هيبوكزانتين غوانين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز (HGPRTases) إلى نيكلوتيدات سامة تثبط أنزيمات عديدة تتوسط استقلاب البورين.



الشكل 55-3.: أماكن تأثير مضادات الاستقلابه على سبل تركيب الـ DNA.

جدول 55-2: أمثلة مختارة للمعالجة الكيميائية الفعّالة ضد السرطان.

التشخيص*	المعالجة الدوائية الشائعة المختارة
ابيضاض لمفاوي حاد	التحريض: doxorubicin + asparaginase + prednisone + vincristine مع أو بدون cyclophosphamide، المحافظة: methotrexate + mercarptopurine.
الابيضاض النقوي الحاد	التحريض: daunorubicin + cytarabin مع أو بدون etoposide. ما بعد التحريض: cytarabin + أدوية أخرى.
كارسينوما الثدي (مرحلة I وII)	طريقة CMF: Methotraxate + cyclophosphamide و fluorouracil، أو doxorubicin Methotrexate (طريقة CAF)، Tamoxifen عند إيجابية المستقبل الهرموني.
كارسينوما الثدي مرحلة III	كما مبين أعلاه، إضافة إلى trastuzumab (بروتين HER2) مع أو بدون مثبطات Aromatase)
ساركوما Ewing,s	Doxorubicin + Cyclophosphamide و vincristine
لمفوما هودجكن	طريقة ABVD: doxorubicin (Adriamycin)+ bleomycin + vincristine + dacarbazine
لمفوما لاهودجكن، بوركيت أورمات لمفاوية أو منتشرة	Methotrexate + doxorubicin + cycl ophosphamideمع أو بدون prednisone
كارسينوما الرئة صغيرة الخلايا	مشاركات متعددة تشمل etoposide, doxorubicin, cisplatine, cyclophosphamide و vincristine
كارسينوما البروستات	Leuprolide مع أو دون flutamide، أدوية إضافية تشمل estrogens و Ketoconazole
كارسينوما الخصية	طريقة PEB: cisplatin (platinol) + etoposide + bleomycin
ورم ويلمز	Vincristine + Dactimycin مع أو دون doxorabicin مع أو دون cyclophosphamide

*السرطانات التي تستجيب على المعالجة الكيميائية وتطيل مدة البقيا لدى المرضى وأحياناً تكون شافية

تشمل مقاومة الخلايا الورمية إنقاص فعالية أنزيم HGPRTase، أو ربما ازدياد إنتاجها من قبل الفوسفاتاز القلوية التي تعطل النيكلوتيدات السامة.

2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتلك الميركابتوبورين والثيوغوانين جاهزية حيوية منخفضة ناجمة عن الاستقلاب بالعبور الأولي بالأنزيمات الكبدية، إن استقلاب 6-MP بالاكزانتين أكسيداز يمكن أن يتثبط بال Allopurinol.
3. **الاستعمال السريري:** تستعمل مضادات استقلاب البورين بشكل رئيس في الابيضاض الحاد والابيضاض النقوي المزمن.
4. **السمية:** إن تثبيط نقي العظام مرتبط بالجرعة، وقد يحدث سوء وظيفة كبدية (ركودية صفراوية، يرقان، تنخر).

C. Cytarabine (Ara-c):

1. **آليات التأثير والمقاومة:** إن السيتارابين (سيتوزين أرابينوزيد) مضاد لاستقلاب البيريميدين. يتفعل بواسطة أنزيمات الكيناز إلى Ara-Ctp، وهو مثبط لأنزيمات DNA بوليميراز. من بين جميع مضادات الاستقلاب، فإن السيتارابين هو الأكثر نوعية على المرحلة S في الحلقة الخلوية الورمية. تحدث المقاومة للسيتارابين كنتيجة لنقص الالتقاط أو نقص التحول إلى Ara-CTP.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يستعمل عن طريق الخلال، بتسريب وريدي بطيء، قد يصل إلى المستويات المرجوة في السائل الدماغي الشوكي. يطرح Ara-c عن طريق الاستقلاب الكبدي.
3. **الاستعمال السريري:** إن السيتارابين هو مركب هام في طرق معالجة الابيضاض الحاد.
4. **السمية:** يسبب Aar-c تخريش هضمي وتثبيط نقي عظام، وقد سببت الجرعات العالية منه سمية عصبية (سوء وظيفة دماغية والتهاب أعصاب محيطي).

D. Fluorouracil (5-FU):

1. **آليات:** يستقلب فلورويواسيل إلى 5- فلورو -2 ديزوكسي يوريدين -'5 فوسفات الآحادي (5-FdUMP)، الذي يثبط تركيب التيميديليت ويؤدي إلى موت thymineless الخلايا. تشمل آليات المقاومة نقص تفعيل 5FU، ازدياد فعالية تيميدليت synthase ونقص الفعالية الأنزيمية لهذا الدواء.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** عندما يعطى عن طريق الوريد، يتوزع الفلوريواسيل بشكل واسع إلى السائل الدماغي الشوكي. يطرح رئيس عن طريق الاستقلاب.

3. **الاستعمال السريري:** يستعمل 5FU في سرطانات المثانة، الثدي، الكولون، الرأس والعنق، الكبد والمبيض. قد يستعمل الدواء موضعياً من أجل كارسينوما الخلايا السطحية القاعدية وفرط التقرن.
4. **السمية:** اضطراب هضمي، تثبيط نقي عظام، تساقط أشعار.

II. القلويدات النباتية Plant Alkaloids

من أهم هذه الأدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية (CCS) هي القلديدات العناقية (**vincristine vinbastine**)، البودوفيللوتوكسين (**teniposide, etoposide**) والتكسان (**docetaxel, paclitaxel**).

A. **Vinblastine و Vincristine**:

1. **آليات:** إن الفنبلاستين والفنكرستين **سموم مغزلية**، حيث تمنع بلمرة* tubulin إلى الأنابيب الدقيقة (microtubules)، تمنع تشكل المغزل الانقسامي. تؤثر تشكل رئيس في المرحلة M في الحلقة الخلوية السرطانية. قد تكون المقاومة ناجمة عن ازدياد خروج الدواء من الخلايا الورمية عبر ناقل غشائي للدواء.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يجب أن يعطى الدوائين عن طريق الخلال، يخترقان غالبية الأنسجة ما عدا السائل الدماغي الشوكي. يتم تصفية كلا الدوائين بشكل رئيس عن طريق الاطراح الصفراوي.
3. **الاستعمال السريري:** إن الفنكرستين هو أحد مركبات MOPP و COP في نظام المشاركة العلاجية المستعمل في الابيضاض الحاد، اللمفوما. ورم ويلمز والكوريوكارسينوما. بينما الفنبلاستين هو أحد مركبات ABVD المستعملة في داء هودجكن ويستعمل في اللمفومات الأخرى، النوروبلاستوما، كارسينوما الخصية وساركوما كابوزي.
4. **السمية:** يسبب الفنبلاستين اضطراب هضمي، تساقط أشعار، تثبيط نقي العظام. لا يسبب الفنكرستين تثبيط خطير لنقي العظام ولكن له تأثيرات سمية عصبية وقد يسبب غياب المنعكسات، التهاب أعصاب محيطي، وانسداد معوي.

B. **teniposide و Etoposide**:

1. **الآليات:** يزيد Etoposide من تقويض الـ DNA، من المحتمل عن طريق تداخله مع التوبوايزوميراز II، وأيضاً يثبط النقل الإلكتروني في الميتوكوندرية. الدواء هو أكثر فعالية في المراحل S المتأخرة و G_2 المبكرة من الحلقة الخلوية. Teniposide يمتلك خصائص فارماكولوجية مشابهة جداً.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص Etoposide بشكل جيد بعد إعطاءه عن طريق الفم ويتوزع في غالبية أنسجة الجسم. يطرح Etoposide بشكل رئيس عن طريق الكليتين ويجب إنقاص الجرعة في حال ضعف الوظيفة الكلوية.
3. **الاستعمال السريري:** تستعمل هذه الأدوية في أنظمة المشاركة الدوائية في كارسينوما الرئة (صغيرة الخلايا)، البروستات، والخصية.
4. **السمية:** يسبب Etoposide و Teniposide تخريش هضمي وتساقط أشعار وتثبيط نقي العظام.

C. **Docetaxel و Paclitaxel**:

1. **الآليات:** هي مواد سامة للمغزل وتؤثر بشكل مختلف عن القلويدات العناقية. تمنع تفكك الأنابيب الدقيقة إلى مماكبات أحادية من tubulin.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يعطى Paclitaxel و Docetaxel عن طريق الوريد.
3. **الاستعمال السريري:** تستعمل الـ Texanes في السرطانات المتقدمة للثدي والمبيض.
4. **السمية:** يسبب Paclitaxel نقص العدلات، نقص صفيحات، نسبة حدوث عالية من اعتلال الأعصاب المحيطي ومن المحتمل أن يحدث تفاعلات فرط حساسية خلال تسريب الدواء. يسبب Docetaxel سمية عصبية وتثبيط نقي العظام.

الصادات Antibiotics:

هذا التصنيف للأدوية المضادة للتنشؤات مبني على عوامل عديدة غير متشابهة بنيوياً، تشمل: **daunorubicine, bleomycin, dactinomycin, mitomycin, doxornbicin** و **mithramycin**.

A. **Doxorabicin و daunorubicin**:

1. **الآليات:** تستطيع هذه الانتراسيكلينات أن تتدخل بين الثنائيات الأساسية (base pairs)، تثبط التوبرايزوميراز II، وتولد جذوراً حرة. وهي تحصر تركيب RNA و DNA. وتسبب أيضاً تمزق غشائي. وهي أدوية غير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية (CCNS).
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يجب أن يعطى Doxorabicin و Daunorubicin عن طريق الوريد. ويستقلبان في الكبد والمنتجات تطرح بالصفراء والبول (اللون الأحمر ليس بيلة دموية).

3. **الاستعمال السريري:** Doxorubicin: هو أحد مركبات نظام ABVD العلاجي المستقبل في معالجة داء هودجكن والمستعمل في معالجة أورام النقي، الساركومات، سرطان الثدي والبطانة، الرئة والمبيض. الاستعمال الرئيس لـ dannorubicin في معالجة الابيضاض الحاد. **Idarubicin**، مركب جديد من الانتراسيكلين، أثبت استعماله في الابيضاض النقوي الحاد.
4. **السمية:** يثبط كلا الدوائين نقي العظام، اضطراب هضمي، تساقط أشعار شديد، من تأثيراتهما غير مرغوبة المميزة هي السمية القلبية، والتي تشمل اضطرابات بدئية في تخطيط القلب الكهربائي (مع احتمال اضطراب نظم) وتطور بطيء لاعتلال عضلة قلبية وقصور قلب احتقاني. **Dexarazoxane**، لاقط للجذور الحرة، قد يقي ضد الانسمام القلبي. إن المستحضرات الليبوزومية لـ doxorubicin قد تكون أقل سمية. (Liposome: هو حويصل أو وعاء مؤلف من طبقة أو اثنان من الشحوم الفوسفورية يستعمل طبياً لإيصال الدواء لداخل الجسم).

B. **Bleomycin:**

1. **الآليات:** إن bleomycin هو مزيج من الببتيدات السكرية قادرة على استحداث جذور حرة ترتبط مع DNA وتسبب تجزئة شريطه، وتثبط تركيب الـ DNA. إن bleomycin من الأدوية نوعية التأثير في الحلقة الخلوية (CCS) حيث تؤثر في الطور G_2 من الحلقة الخلوية السرطانية.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يجب أن يعطى الدواء عن طريق الخلال. يتعطل بالأمينوببتيداز النسيجية، ويطرح بعض منه دون تبدل في البول.
3. **الاستعمال السريري:** هو أحد أدوية الأنظمة العلاجية لداء هودجكن وسرطان الخصية. ويستعمل أيضاً في معالجة اللمفوما وكارسينوما الشائكة الخلايا.
4. **السمية:** يسبب سوء وظيفة الرئة (التهاب رئة، تليف)، ذات تطور بطيء ومرتبط بالجرعة. إن تفاعلات فرط الحساسية شائعة أيضاً (قشعريرة، حمى، صدمة تأقية)، تفاعلات جلدية مخاطية (تساقط أشعار، تشكل فقاعات، فرط تقرن).

C. **Doctinomycin:**

1. **الآليات والحرائك الفارماكولوجية:** من الأدوية ذات التأثير غير النوعي على الحلقة الخلوية (CCNS)، حيث ترتبط مع الشريط المضاعف للـ DNA وتثبط تركيب DNA المعتمد على الـ RNA. ويجب أن يعطى الـ Doctinomycin عن طريق الخلال، وكلا من الدواء ومستقلباته تطرح عن طريق الصفراء.
2. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ Doctinomycin في الميلانوما وورم ويلمز.
3. **السمية:** يسبب هذا الدواء تثبيط نقي عظام، تفاعلات جلدية وتخريش هضمي.

D. **Mitomyicn:**

1. **الآليات والحرائك الفارماكولوجية:** Mitomyicn هو من الأدوية غير النوعية التأثير على الحلقة الخلوية (CCNS) تستقلب بالأنزيمات الكبدية وتشكل عامل مؤلكل يرتبط بشكل معترض مع DNA. يعطى الدواء وريدياً ويطرح بشكل سريع عن طريق الاستقلاب الكبدي.
2. **الاستعمال السريري:** إن Mitomyicn فعال ضد الخلايا الورمية ناقصة الأكسجة ويستعمل بالأنظمة العلاجية في الكارسينوما الغدية لعنق الرحم، المعدة، البنكرياس، والرئة.
3. **السمية:** يسبب الـ Mitomyicn تثبيط شديد لنقي العظام وسمية قلبية ورئوية وكلوية وكبدية.

مهارة حفظية: تدبير السمية الدموية للأدوية المضادة للسرطان
انظر الفصل (33)

يعتبر تثبيط نقي العظام من المظاهر السمية لغالبية الأدوية المضادة للسرطان. ما هي الأدوية المتوفرة الآن لمعالجة فقر الدم، نقص العدلات وإعادة خزن الصفيحات عند المرضى المعرضين للمعالجة الكيميائية للسرطان؟ *جواب المهارة الحفظية في آخر هذا الفصل.*

العوامل الهرمونية المضادة للسرطان

A. **الستروئيدات القشرية السكرية:** **prednisone** هو أكثر الستروئيدات القشرية السكرية استعمالاً في المعالجة الكيميائية للسرطان. يطبق هذا الستروئيد في الأنظمة العلاجية للابيضاض اللمفاوي الحاد والمزمن، داء هودجكن (نظام MOPP)، واللمفومات الأخرى، سميته موصوفة في الفصل 39.

B. **الهرمونات الجنسية:** تستعمل الاستروجينات والبروجسترونات والاندروجينات في بعض السرطانات المعتمدة على الهرمونات لتبدل من التوازن الهرموني fluoxymesteroue، هو ستروئيد أندروجيني، قد يستعمل

عند النساء المصابات بسرطان ثدي متطور. تستعمل أحياناً الستروئيدات الاستروجينية (مثل diethylstilbestrol) لمعالجة سرطان البروستات عند الرجال.

C. **معاكسات الهرمون الجنسي: Tamoxifen**، هو مقلد جزئي لمستقبل الاستروجين. يحصر ارتباط الاستروجين مع مستقبلاته في الخلايا السرطانية الحساسة للاستروجين في نسيج الثدي، يستعمل الدواء في كارسينوما الثدي ذات المستقبلات الإيجابية ويمكن أن تقي من سرطان الثدي عند النساء ذوات الخطورة العالية. إن Tamoxifen يمتلك فعالية في كارسينوما بطانة الرحم المقاومة للبروجسترون ولكنه قد يفعل مستقبلات الاستروجين في الخلايا البطانية ويسبب فرط تصنع وتنشؤ. تشمل سميته غثيان، إقياء وهبات ساخنة، نزف مهبلي، فرط كلس الدم، سوء وظيفة عينية، وذمة محيطية، **Toremifene** هو معاكس استروجيني جيد يستعمل في سرطان الثدي المتطور. **Flutamide** هو معاكس اندروجيني يستعمل في كارسينوما البروستات. تشمل التأثيرات الجانبية تثدي، هبات ساخنة، وسوء وظيفة كبدية.

D. **مشابهات الهرمونية المحررة للغونادوتروبين: Leuprolid, goserelin، وnafarelin** هي مقلدات لـ GnRH. عندما توصف بجرعات ثابتة فهي تحافظ على مستويات دموية ثابتة تحرر LH وFSH النخامي. تمتلك هذه العوامل فعالية تعادل دي أتيل ستلبسترول في كارسينوما البروستات وتسبب تأثيرات جانبية أقل. قد يسبب leuprolide ألم عظمي، تثدي، بيلة دموية، عنانة، ضمور خصية.

E. **مثبطات الـ Aromatase**: يثبط الـ Anastrozole وletrozole أنزيم aromatase المسؤول عن تحفيز تحول الاندروستيندیون (طليعة اندروجينية) إلى الاستروجين (كهرمون استروجيني). يستعمل كلا الدوائين في سرطان الثدي المتطور. تشمل السمية غثيان، إسهال هبات ساخنة، ألم عظمي وظهري، وذمة محيطية.

عوامل متنوعة مضادة للسرطان

A. **Asparaginase**: هو أنزيم التركيز البلاسمي لـ asparagine، يستعمل في معالجة سرطانات الخلايا التائية auxotrophic (ابيضاض ولمفومات) التي تحتاج إلى الـ asparagine لنموها. يعطى الـ asparaginase وريدياً وقد يسبب تفاعلات فرط حساسية شديد، التهاب بنكرياس حاد ونزف.

B. **Mitoxantrone**: هو مركب athracen قد يؤثر عن طريق ألكلة أسس DNA. يستعمل مع أنظمة علاجية في الإبيضاض الحاد المعند وكارسينوما الثدي، من تأثيراته السمية تثبيط نقي العظام، تأثيرات هضمية واضطراب نظم قلبي.

C. **Interferons**: الانترفيرونات هي بروتينات سكرية داخلية المنشأ ذات تأثيرات مضادة للورم. مثبطة للمناعة ومضادة للفيروسات. ألفا - انترفيرون (الفصل 56) فعال ضد عدد من الأورام بما فيها ابيضاض نموذج hairy cell (خلية مشعرة)، المرحلة المبكرة من الابيضاض النقوي المزمن، ولمفومات الخلية التائية، تشمل التأثيرات السمية للانترفيرون تثبيط نقي عظام وسوء وظيفة عصبية.

D. **الأضداد وحيدة النسيلة: Rituximab** هو من الأضداد وحيد النسيلة للبروتين السطحي في خلايا لمفوما هودجكن. يستعمل حالياً في المعالجة التقليدية المضادة للسرطان (مثل سيكلوفوسفاميد + فنكرستين + بردنيزون) في اللمفومات. **Trastuzumab** هو من الأضداد وحيدة النسيلة للبروتين السطحي في سرطانات الثدي التي تمتلك زيادة في التمثيل البروتيني لـ HETz. تشمل السمية الحادة لهذه الأضداد غثيان، إقياء، قشعريرة، حمى، صداع. Rituximab يترافق استعماله بتفاعلات فرط حساسية وتثبيط نقي عظام. Trastuzumab قد يسبب وظيفة قلبية تشمل قصور القلب الاحتقاني.

استراتيجيات المعالجة الكيميائية للسرطان

A. **مبادئ المشاركة العلاجية**: إن المعالجة الكيميائية، بمشاركة الأدوية المضادة للسرطان تزيد عادة من لغاريتم القتل بشكل ملحوظ، وفي بعض الحالات ذات تأثيرات تساندية (انظر B أدناه). غالباً ما تكون المشاركات سامة للخلايا السرطانية المتخالفة الأمشاج وتقي من تطور المستعمرات المقاومة. إن المشاركة الدوائية باستعمال أدوية نوعية (CCS) وغير نوعية (CCNS) التأثير على الحلقة الخلوية قد يكون سام للخلايا السرطانية في مرحلة الانقسام والراحة. المبادئ التالية تعتبر هامة في انتقاء الأدوية المناسبة للاستعمال في المعالجة الكيميائية المتشاركة:

(1) يجب أن يكون كل دواء فعال عندما يستعمل لوحده ضد سرطان معين.
(2) يجب أن يمتلك الدواء آليات تأثير مختلفة.

(3) يجب أن تكون المقاومة الدوائية المتصالبة أقل ما يمكن.
(4) يجب أن تكون التأثيرات السمية للأدوية مختلفة (الجدول 55-3).

B. أمثلة عن مشاركة العلاج الكيميائي:
1. داء هودجكن:
a. نظام **MOPP**: يشمل ميكلورتامين، أو نكوفين (فنكرستين)، بروكاربازين، والبردنيزون، تعتبر هذه الطريقة فعالة وكانت المعالجة الرئيسة للمرحلة III وIV من هذا الداء لعدة سنوات. وقد استبدلت الآن. من أجل المعالجة البدئية بنظام ABVD.
b. نظام **ABVD**: ادرياميسن (دوكسوروبيسين)، بليوميسن، فنبلاستين وديكاربازين. إن نظام ABVD متساوي بالفعالية ويبدو أنه أقل إحداثاً للعقم والخباثات الثانوية (الابيضاض) من نظام MOPP. في حال أصبحت التنشؤات مقاومة فقد يكون نظام MOPP هو النظام البديل.
2. **لمفوما لاهودجكن**: يستعمل غالباً نظام COP الذي يشمل سيكلوفوسفاميد، أو نكوفين (فنكوستين) وبرودنزون قد يشرك أو لا يشرك مع الدوكسوربسين (COP-D).
3. **كارسينوما الخصية**: نظام PVB البلاتينول (سيزبلاتين). فنبلاستين وبليوميسن هو العلاج الأصلي. وقد أدخل نظام (PEB) حيث يستبدل الفنبلاستين بال etoposide ذو فعالية متكافئة وأفضل تحملاً. حيث يعتبر الآن الخط الأول.
4. **كارسينوما الثدي**: تشمل المعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي استعمال نظام CMF (سيكلوفومفاميد، ميثوتراكزات، فلوريوراسيل) مع أو بدون ال Tamoxifen، أو نظام CMF حيث يحل دوكسوروبسين (ادرياميسن) مكان الميثوتركزات. يضاف Tamoxifen (أو toremifene) إلى مثل هذا النظام في حال السرطانات ايجابية المستقبل، وقد يضاف Trastuzumab إذا كانت الأورام تمتلك زيادة في تمثيل بروتين HERz.

C. استراتيجيات إضافية في المعالجة الكيميائية للسرطان:
1. **المعالجة المتقطعة (النبضية pulse therapy)**: تشمل إعطاء معالجة بجرعات عالية جداً وبفترات متقطعة للدواء المضاد للسرطان، الجرعات ذات سمية شديدة فيما لو استعملت بشكل متواصل تسمح المعالجة الدوائية المكثفة كل 3-4 أسبوع بتحقيق تأثيرات أعظمية على الخلايا التشوية على إعطاء فرصة لشفاء وتحسن التبدلات السمية الدموية والمناعية بين الجرعات. يستعمل هذا النوع من النظام العلاجي بنجاح في الابيضاض الحاد وكارسينوما الخصية وورم ويلمز.
2. **التواقت والتعزيز (Recruitment and Synchrony)**: تشمل استراتيجية التعزيز الاستعمال البدئي للأدوية غير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية لتحقيق لغاريتم قتل للخلايا السرطانية، الذي ينجم تعزيز انقسام الخلية التي كانت في طور الراحة سابقاً G_0 من الحلقة الخلوية. ثم يوصف لاحقاً أدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية حيث تكون فعالة ضد الخلايا المنقسمة، مما قد يحقق نسبة قتل أعظمية. التواقت **Synchrony** مقاربة متشابهة، أحد الأمثلة القلويدات العناقية vinca alkaloids لتوقف الخلايا السرطانية بالمرحلة M. ثم تعالج لاحقاً بدواء آخر ذو تأثير نوعي على الحلقة الخلوية.

جدول 55-3: أمثلة مختالة من التأثيرات السمية للأدوية المضادة للسرطان.

اسم الدواء	السمية
Bleomycin	التهاب رئوي، تليف رئوي، فرط تصبغ، خاصة (تساقط أشعار)، لا تطال نقي العظام
Cispatin	سمية كلوية، سمية أذنية، تثبيط نقي عظام
Cuclophos phamide	تثبيط نقي العظام، التهاب مثانة نزفي (يعطى mesna). تساقط أشعار. ارتشاحات رئوية.
Doxorubicin	تثبيط نقي عظام، سمية قلبية (متأخرة غالباً، يعطى مستحضرات dexazoxane أو liposomal)
Etoposide	تثبيط نقي عظام، تساقط أشعار
Fluorouraeil	تثبيطنقي عظام، تقرحات فموية ومعدية معوية، وسوء وظيفة قلبية
Mercopto purine	تثبيط نقي عظام، ركودة صفراوية، وتقرحات فموية ومعدية معوية، والتهاب بنكرياس
Methotrexate	تثبيط نقي عظام، تقرحات فموية ومعدية معوية، انسمام كبدي وسوء وظيفة الرئة، لاحظ ذلك بأن حمض الفوليك (leucovorin rescue) يستعمل بشكل قياسي
Paclitaxel	تثبيط نقي عظام، اعتلال عصبي محيطي، تساقط أشعار
Rituximab	تثبيط نقي عظام حمى، عرواءات، تفاعلات فرط الحساسية
Trastuzumab	حمى، عرواءات، سوء وظيفة القلب
Vinblastine	تثبيط نقي عظام، تساقط أشعار، ألم فكي وعضلي
Vincristine	اعتلال عصبي محيطي، انفتال شللي، ألم فكي، لا يطال نقي العظام

مثل السيتارابين ذو التأثير النوعي على المرحلة S، ربما يؤدي ذلك لتأثير قاتل أعظمي على مجموعة الخلايا التشوية.

3. **المعالجة الواقية Rescue therapy**: يمكن في بعض الأحيان التخفيف من التأثيرات السمية للأدوية المضادة للسرطان باستراتيجية المعالجة الواقية (المنقذة). مثال ذلك ربما تعطى جرعات عالية من الميثوتركزات لمدة 36-48 ساعة وتنتهي قبل حدوث السمية الشديدة لخلايا الأنبوب الهضمي ونقي العظام. يوصف الـ **Leucovorin** (formyl tetrahudrofolat)، الذي يتراكم بشكل ثابت في الخلايا السلمية أكثر من الخلايا التشوية، هذا يؤدي لإنقاذ الخلايا السلمية لأن Leucovorin يتفادى مرحلة ديهيدروفولات ريدكتاز خلال تركيب حمض الفوليك.

تلتقط Mercaptoe thansulfante (mesna) الـ acrolein المتحرر من السيكلوفوسفاميد وهكذا تنقص من نسبة التهاب المثانة النزفي. Dexrazoxane هو لاقط للجذور الحرة يقدم حماية ضد السمية القلبية الناجمة عن الانثراسيكلنيات (مثل doxorubicin).

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، يجب معرفة ملامح المتغيرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

اسم المجموعة	الدواء الرئيس	المتغيرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
العوامل المؤلكلة Nitrogen mustards	Mechlorethamine		Cyclophosphamide,cholrambucil
Nitrosoureas	Carmustine	Lomustine	
Alkylsulfonates	Busulfan		
Platinum complex	Cisplatin	Carboplatin	
Triazenes	Pacarbazine		
Hydrazines	Dacarbazine		
مضادات الاستقلاب: مشابهات الفوليت	Methotrexate		
مشابهات البورين	Mercarptopurine		Thioguanine
مشابهات البيريميدين	Fluorouracil		Cytarabine
القلويدات النباتية: Vinca alkaloids	Vinblastine	Vincristine	
Podophyllotoxins	Etoposide	Teniposide	
أخرى	Paclitaxel		Docetaxel
الصادات: Anthracyclines	Doxorubicin	Daunorubicin	
Bleomycin	Bleomycin		
Actinomycin	Dactionmycin		
Mitomycines	Mitomycin		
الهرمونات: قشرية كظرية	Prednisone	Hydrocortisone	
اندروجينات	Testosterone	Fluoxymesterone	
استروجينات	Diethylstibestral	Ethinyl estradiol	
بروجسترونات	Hydroxy progesterone	Medroxy progesterone	
مضادات الاستروجين: حاصرات المستقبلات	Tamoxifen	Toremifene	
مثبطات aromatase	Anas trozole	Letrozole	
مضادات الاندروجين:	Flutamide		
المقلدات المحررة لهرمون المحرر لحاثات الأقناد	Leuprolide	Goserelin, naferelin	
الأضداد وحيدة النسيلة	Rituximab Trastuzumab		

الأسئلة

التوجيهات: يتبع كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات (1-3): امرأة عمرها 32 سنة خضعت لاستئصال ثدي شدفي بسبب ورم قطرة 3 سم في الثدي. أظهرت عينة العقد اللمفاوي إصابة عقدتين. بعد أن قرر الأطباء فعالية المعالجة الكيميائية في حالتها، خضعت للمعالجة بعد الجراحة بالأدوية المضادة للسرطان. أستخدم نظام FAC-V المؤلف من فلورويداسيل، دوكسوروسين (ادرياميسن) والسيكلوفوسفاميد مع الفنكرستين. خطط لإعطاء هذا العلاج الكيميائي على شكل ستة دورات بفاصل شهري. تشمل الأدوية المشاركة الـ Tamoxifen لأن الخلايا الورمية كانت تمتلك مستقبلات هرمونية إيجابية:

1. فيما يتعلق بآليات التأثير والمقاومة للأدوية المضادة للسرطان المستعملة في هذه الحالة، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟
   (A) تحدث المقاومة على الفلوروبوراسيل نتيجة نقص فعالية هيبوكزانتين غوانين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز (HGPRTase)
   (B) السيكلوفوسفاميد هو مثبط غير عكوس بتشكل أنزيمات تستطيع تقويض الدواء
   (C) تحدث المقاومة على الدوكسوروبسين بتشكل أنزيمات تستطيع تقويض الدواء
   (D) يسبب الفنكرستين انشطار شريط الـ DNA من خلال تأثيره على التوبوايزميراز II
   (E) إن مستقلب الفلوروبواسيل سام للخلية لأنه يسبب موت خلايا الـ Thymine less
2. تسبب المعالجة الكيميائية المتناولة من قبل هذه المريضة سمية هضمية ودموية. أي من العبارات التالية المتعلقة بذلك وبالتأثيرات غير المرغوبة الأخرى لتلك الأدوية المتناولة من قبل المريضة أقل صحة؟
   (A) من غير المحتمل أن يسبب إعطاء الدوكسوروبسين تنخر نسيجي موضعي
   (B) يجب أن تنصح المريضة بالمحافظة على تناول السوائل بكثرة لإنقاص عسرة التبول والبيلة الدموية
   (C) إن الغثيان والإقياء اللذان اشتكت منهما ناجمان بشكل رئيس عن Tamoxifen
   (D) يجب تقييم مباشر للمحببات والصفيحات قبل كل كورس دوائي علاجي
   (E) من بين الأدوية السامة للخلايا المستعملة، فإن الفنكرستين هو أقل احتمالاً في إحداثه لتثبيط نقي العظام
3. ما بين الكورس العلاجي الثالث والرابع، وجد لدى المريض تسرع نبض أثناء الراحة. أظهر التصوير بالريديونكليد (سكان نووي شعاعي) غير النازي وجود انسمام قلبي فاقترح تغيير النظام العلاجي للكورس الذي يليه. أي واحد من التغييرات التالية أكثر احتمالاً:
   (A) أنقصت جرعة الدوكسوروبسين 20%
   (B) أضيف Mercaptoethamesulfanate (mesna) إلى النظام العلاجي
   (C) أضيف Mitoxantrone وأوقف الدوكسوروبسين
   (D) استبدل الدوكسوروبسين بالميتوتركزات
   (E) أوقف الفنكرستين
4. مريض مصاب بلمفوما منتشرة، اقترح طبيب الأورام معالجة استراتيجية بالإعطاء البدئي للدوكسوروسين للحصول على لفارتم قتل هامة بالأدوية النوعية التأثير على الحلقة الخلوية، السيتارابين والفنكرستين. تسمى هذه الستراتيجية العلاجية:
   (A) معالجة المتقطعة (نبضية) Pulse therapy
   (B) التعزيز (التجنيد) Recruitment
   (C) المعالجة الواقية (المنقذة) Rescue therapy
   (D) الحصار المتتابع Squential biockade
   (E) التواقت Synchrony
5. أي من العبارات التالية حول آليات الأدوية المستعملة في المعالجة الكيميائية للسرطان أقل صحة؟
   (A) من الشائع أن تهاجم العوامل المؤلكلة الآزوت رقم 7 (N-7) على الغوانين النووي
   (B) يتدخل الانثراسيكلين مع الأشفاع الأساسية (base pairs) ليحصر تركيب الحمض النووي
   (C) في الجرعات الثابتة، يثبط leuprolide تحرر الفونادوتروفين النخامي
   (D) إن الميركابتوبورين مثبط غير عكوس للأنزيم HGPRTase
   (E) يؤثر الـ paciitaxel بشكل رئيس في المرحلة M من الحلقة الخلوية

العبارات 7-6: مريض مصاب بانتقالات كوريوكارسينوما يعالج بالميتوتركزات (MTX) بنظام الجرعة المتقطعة، بإعطاء الكورس الدوائي الأول لمدة لا تزيد عن 72 ساعة، تراقب مستويات الكرياتنين المصلية، وخطط للمعالجة

الواقية (المنقذة) بالـ leucovorin. قبل المعالجة الدوائية، سوف يعطى الغلوكوز والبيكربونات لمدة 8-12 ساعة. ويحافظ على PH البول أعلى من 6.5.

6. من الأهمية مراقبة مستويات MTX المصلية خلال الكورس البدئي للمعالجة الدوائية بسبب:
(A) المستويات العالية من MTX في الدم تتطلب معالجة إضافية واقية بالـ leucovorin
(B) إن مستويات MTX الدموية تكون منبأة لالتهاب الأغشية المخاطية المعدية المعوية
(C) ينفذ MTX بثبات إلى السائل الدماغي الشوكي
(D) من المحتمل حدوث السمية الكلوية الناجمة عن MTX
(E) تحدث المقاومة على الـ MTX خلال بضعة أيام

7. إن المحافظة على الـ PH البول عال يعتبر هاماً خلال المعالجة بالميتوتركزات عند هذا المريض بسبب:
(A) تنقص تخريش المثانة
(B) تنقص الإفراز الأنبوبي البولي للميتوتركزات
(C) تزداد سمية leucovorin عند المريض المتجفف
(D) الميتوتركزات هو أساس ضعيف
(E) عود امتصاص مستقلبات البورين يحدث في البول مرتفع الـ PH

8. يعالج مريض بالغ من أجل الابيضاض الحاد بمشاركة دوائية مضادة للسرطان تشمل السيكلوفوسفاميد، الميركابتوبورين، الميتوتركزات، فنكرستين وبردنيزون ويستعمل dronabinol من أجل الإقياء، والـ chlorhexidine غسولة فموية لينقص التهاب المخاطية وملينات. يشتكي المريض من إحساسات الخدر وتنميل في الأطراف مع ضعف عضلي. المريض غير قادر على ثني ركبته بشكل كامل أو النهوض من كرسيه دون استعمال عضلات ذراعيه. ومصاب بإمساك شديد. إذا كانت هذه المشاكل مرتبط بالعلاج الكيميائية، فالعامل المسبب أكثر احتمالاً هو:
(A) Cyclophosphamide
(B) Dronabinol
(C) Mercapto purine
(D) Prednisone
(E) Vincristine

9. أي من العوامل التالية المستعملة في أنظمة المشاركة الدوائية لسرطان الخصية وأكثر احتمالاً أن تسبب سمية كلوية؟
(A) Bleomycin
(B) Cisplatin
(C) Etoposide
(D) Leuprolide
(E) Vincristine

10. أي من الآتي أقل احتمالاً أن تكون من آليات مقاومة الخلايا السرطانية للأدوية المضادة للسرطان؟
(A) تبدل في خصائص الأنزيم الهدف
(B) نقص فعالية الأنزيمات الفعالة
(C) ازدياد استقلاب الدواء بالسيتوكروم P450
(D) ازدياد إصلاح الـ DNA
(E) ازدياد إنتاج الجزيئات اللاقطة للدواء

العبارات 11-12: رجل عمره 23 عاماً مصاب بداء هودجكن عولج بشكل غير ناجح بنظام MOPP. خضع فيما بعد لكورس علاجي ناجح بالـ ABVD.

11. أي من المجموعات التالية من الأدوية المضادة للسرطان التي استعملت في المعالجة عند هذا المريض هي نوعية التأثير على الحلقة الخلوية وقد استعملت في كلا النظامين الـ MOPP وABVD؟
(A) العوامل المؤلكة
(B) الصادات الحيوية
(C) مضادات الاستقلاب
(D) الستروئيدات القشرية السكرية
(E) القلويدات النباتية

12. خلال الكورس العلاجي الثاني (نظام ABVD)، ظهر لدى المريض زلة تنفسية وسعال غير منتج مع حمى متقطعة. أظهرت الصورة الشعاعية ارتشاح رئوي. إذا كانت هذه المشاكل ناجمة عن الأدوية المضادة للسرطان التي تعرض لها. فإن العامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:
(A) Bleomycin
(B) Dacarbazine
(C) Doxoraubicin
(D) Prednisone
(E) Vinblastine

13. كل العوامل التالية قد استعملت في أنظمة المعالجة في كارسينوما الثدي. أي منها ذو فعالية نوعية في سرطانات الثدي الأنثوية؟
(A) Anastarozole
(B) Doxarubicin
(C) Fluoxymesterone
(D) Methotrexate
(E) Trastuzumab

توجيهات: تتألف الأسئلة المتصالبة في هذا القسم من قائمة من الخيارات المرقمة متبعة بعدة عبارات مرقمة. لكل عبارة مرقمة، اختر واحد فقط من الخيارات حيث يكون أقرب ما يمكن إليها. يمكن أن يتم استعمال كل خيار مرة، أكثر من مرة، أو لا يتم اختياره مطلقاً.
(A) Bleomycin
(B) Cytarabine
(C) Dacarbazine
(D) Diethylstilbesterol
(E) Doxorubicin
(F) Etoposide
(G) Flufamide
(H) Leuprolide
(I) Mechlorethamine
(J) Mercarptopurine
(K) Methotrexate
(L) Paclitaxel
(M) Procarbazine
(N) Tamoxifen
(O) Vincristine

14. إذا استعمل Allopurinol مشاركة مع العلاج الكيميائي لمعاكسة فرط حمض البول في الدم. فإن جرعة هذا الدواء يجب أن تنقص 25٪ عن الطبيعي.
15. استعمل هذا الدواء في المشاركة العلاجية لكارسينوما الخصية. وهو نوعي التأثير على الحلقة الخلوية حيث يؤثر على آخر المرحلة S وبداية المرحلة G_2 من الحلقة الخلوية السرطانية من خلال تداخلة مع التوبوايزوميراز II.
16. يثبط مضاد الاستقلاب DNA بوليميراز، وهو أحد الأدوية الفعالة في الإبيضاض. يسبب الدواء تثبيط نقي عظام معتمد على الجرعة وأيضاً يسبب سوء وظيفة دماغية تشمل الهزع، والرتة.

الأجوبة

1. يستقلب الفلوروبوراسيل (5FU) إلى شكل 5 - فلورو -'2- ديزوكسي يوريدين -'5 فوسفات (5dUMP). يشكل هذا المستقلب مركب ثالثي ذو رابط تكافؤي مع وموت الخلايا Thymidylate Synthase وهو تميم أنزيم N - ميثلين تتراهيدوفوليت. ينجم عن ذلك منع تركيب نيكلوتيد التيمين الخلايا «Thymineless death». الجواب (E).
2. إن الخلايا المضادة للسرطان السامة للخلايا هي أكثر احتمالاً أن تسبب الغثيان والإقياء من الـ Tamoxifen المضاد لمستقبلات الاستروجين. dexamethasone, dronabinol, ondansetron, metoclopramide و phenothiazine هي أدوية مضادة للإقياء فعالة تستعمل أثناء المعالجة الكيميائية للسرطان. قد تسبب الخصائص النفاطية (Vesicant) للدوكسوروبسين تخر نسيجي في أماكن الحقن، تنقص الإماهة الكافية من خطورة التهاب المثانة النزفي الناجم عن السيكلوفوسفاميد، الفنكرستين لا يطال تأثيره نسبياً نقي العظام. يعتبر تعداد الدم ضرورياً قبل كل دورة علاجية متقطعة (نبضية pulse) حيث أن الجرعات الدوائية تستعمل بناء على مدى تحسن الصيغة الدموية. الجواب (C).
3. إن تسرع النبض أثناء الراحة هو من العلامات الأولى للانسمام القلبي الناجم عن الانثراسيكلين، والذي يشمل اضطراب النظم القلبي، اعتلال عضلية قلبية وقصور قلب احتقاني. تعتمد خطورة الانسمام القلبي على الجرعة المتراكمة، لذلك يجب إيقاف الدوكسوروبسين والاستعاضة بعامل آخر ذو فعالية ضد أورام الثدي. والدواء البديل الأفضل هو الميتوتركزات في نظام CMF (سيكلوفوسفاميد، Methotrexate، فلوروبوراسيل) المستعمل بشكل شائع في المعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي في سرطان الثدي. قد يحمي الـ Dexazoxane هذا المريض ضد سمية الدوكسوروبسين. الجواب (D).
4. تشمل ستراتيجية التعزيز (التجنيد recruitment) في المعالجة الكيميائية للسرطان لإستعمال الأولي لأدوية غير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية (مثل دوكسوروبسين) لتحقيق لغ . قتل هامة. هذا يؤدي لتعزيز الانقسام الخلوي للخلايا في الطور (المرحلة) G_0 من الحلقة الخلوية. فيما بعد توصف أدوية ذات تأثير نوعي

على الحلقة الخلوية (CCS) (مثل السيتارابين والفنكرستين) الفعالة ضد الخلايا المنقسمة والتي سوف تحقق قتل خلوي أعظمي. الجواب (B).

5. حتى يكون الدواء المضاد للسرطان فعالاً، يجب أن يتفعل الميركابتوبورين (والثيوغوانين) أولاً إلى نيكلوتيدات بواسطة أنزيم HGPRTase. إذا كان الميركابتورين مثبط غير عكوس لهذا الأنزيم، فإن هذا التفعيل الحيوي سوف لن يحدث. الجواب (D).

6. لا تحدث المقاومة تجاه الميثوتركزات خلال بضعة أيام. ويتطلب ذلك فترة أطول من الزمن. إن مستويات الميثوتركزات المصلية لا تتبأ بالتهاب المخاطية ولكنها ترتبط بفعاليتها المثبطة لنقي العظام السمية. من غير المحتمل أن تحدث السمية الكلوية عند هذا المريض في البروتوكول المستعمل. إن الابيضاض الذي يصيب الجملة لعصبية المركزية يتطلب إعطاء الميثوتركزات حقناً داخل القناة الشوكية. الجواب (A).

7. قد يكون الانسمام الكلوي مشكلة باستعمال الجرعات العالية من الميتوتركزات، ولكنه أقل إحداثاً لتثبيط نقي العظام، خاصة إذا تم إماهة المريض بشكل جيد وقلونة البول. الميثوتركزات هو أساس ضعيف وأكثر انحلالاً في الماء من الوسط القلوي الـ PH، لذل فهو يطرح بسرعة في البول القلوي، الجواب (D).

8. اعتلال الكلية هو تأثير غير مرغوب للفنكرستين. الشكل الأخف منه يحدث شواش حسي، ولكنه يتطور لضعف عضلي ملحوظ. يصيب بدئياً مجموعة العضلات مربعة الرؤوس. الإمساك هو العرض الأكثر شيوعاً للاعتلال العصبي الذاتي. الجواب (E).

9. قد تنقص سمية الكلية المميزة للـ Cisplatin بالتسريب الوريدي البطيء، المحافظة على إماهة جيدة، وإعطاء المانيتول (تزيد جريان البول)، وكذلك فإن السيزبلاتين يمتلك تأثيرات سمية عصبية معتمدة على الجرعة. الجواب (B).

10. إن ازدياد فعالية السيتوكروم P450 لم تثبت كآلية مقاومة للأدوية المضادة للسرطان. ولكن قد يتوقع ازدياد التأثيرات السمية للأدوية التي تتفعل بهذه الأنزيمات مثل السيكلوفوسفاميد. إن ازدياد تعطيل الدواء من خلال ازدياد إنتاج الفوسفاتاز القلوية هي آلية مقاومة مضادات الاستقلاب البورينية. الجواب (C).

11. إن الأدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية المستعملة في بروتوكولات المعالجة القياسية في دواء هودجكن تشمل الـ Bleomycin والقلويدات العناقية. يستعمل الفنبلاستين في نظام ABVD، والفنكرستين (Oncovin) في نظام MOPP. الجواب (E).

12. إن الـ Bleomycin هو الدواء المضادة للسرطان الذي أكثر ما يترافق مع سمية رئوية. في حال تطور سوء وظيفة الرئة مع الارتشاح، يجب أن يتوقف الدواء. قد يكون من المستطب إعطاء جرعى عالية من الستروئيدات مع معالجة تجريبية بالصادات. لاحظ ذلك أن Procarbazine (ليس مدون) يستعمل في نظام MOPP من أجل لفوما هودجكن قد يسبب السعال وانصبابات جنبية. الجواب (A).

13. إن كلاً من الأدوية المدونة قد استعملت في أنظمة المعالجة الدوائية لسرطان الثدي، ولكن فقط trastuzmab يمتلك تأثيرات نوعية، وهو ضد وحيد المستعمرة للبروتين السطحي في الخلايا السرطانية للثدي التي تمتلك ازدياد التمثيل للبروتين HER_2. بالتالي فإن الـ trastuzmab يمتلك فعالية في سرطان الثدي الخاصة.

14. Allopurinol هو مثبط للكزانتين أكسيداز، يعطى للسيطرة فرط حمض البول في الدم الذي يحدث نتيجة قتل خلوي بكمية كبيرة خلال المعالجة الدوائية للأمراض الخبيثة. يستقلب مضاد الاستقلاب ميكابتوبورين بواسطة كزانتين أكسيداز، وبوجود المثبط لهذا الأنزيم (اللوبيرنول) فقد يصل هذا الدواء بسرعة إلى مستوياته السمية. الجواب (J).

15. إن Bleomycin وetoposide وVinblastine وجميعها أدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية تستعمل في معالجة كارسينوما الخصية، إن Bleomycin هو صاد حيوي وليس قلويد نباتي. والـ Vinbastine هو سام للمغزل يؤثر على المرحلة M من الحلقة الخلوية. الجواب (F).

16. يستعمل الـ Cytarabine (Ara-C) مضاد لاستقلاب البيريميدين بشكل شائع في الأنظمة العلاجية في الابيضاض الحاد. إن الستيارابين ذو سمية دموية مرتبطة بالجرعة. قد يحدث أيضاً سوء وظيفة دماغية بالسيتارابين خاصة إذا أعطيت جرعات عالية. الجواب (B).

جواب المهارة الحفظية: تدبير السمية الدموية للأدوية المضادة للسرطان
(انظر الفصل 33)

لقد زودت تقنية تأشب الـ DNA بعوامل عديدة ذات قيمة في تدبير السمية الدموية الناجمة عن الأدوية المضادة للسرطان. ينبه الارثيروبيوتين تشكل الكريات الحمر من خلال تداخله مع مستقبلات سليفة الكريات الحمر في نقي العظام، تنبه عوامل نمو االنقى الـ Filgrastim (G-CSF) و (GM-CSF) sargramostim وظيفة وإنتاج العدلات من الكريات البيض. تنبه عوامل نمو الخلية النقية العرطلة Oprelvekin (IL-II) وthrombopietin نمو سليفة الصفيحات.

56 علم الأدوية المناعية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الميزات الرئيسة للمناعة الخلوية والخلطية.
- تسمية سبع من مثبطات المناعة ولكل واحد منها تصف آلية التأثير، الاستعمالات السريرية والمظاهر السمية.
- وصف آليات التأثير، الاستعمالات السريرية والمظاهر السمية للأضداد المستعملة كمثبطات للمناعة.
- تحديد السيتوكينات الرئيسة والعوامل الأخرى المعدلة للمناعة ومعرفة تطبيقاتها السريرية.
- وصف الأنواع المختلفة للتفاعلات التحسسية للأدوية.

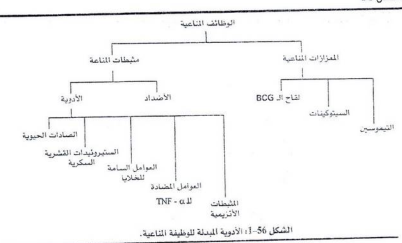
تعلم التعاريف التالية

جدول 56-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
خلايا بيتا B cells	خلايا لمفاوية تشتق من نقى العظام تتوسط المناعة الخلطية (المصلية) من خلال تشكل الأضداد
خلايا تائية T cells	خلايا لمفاوية تشتق من التيموس تتوسط المناعة الخلوية وتستطيع أن تعدل المناعة المصلية. تشمل المجموعات الرئيسة للخلايا التائية CD4 (المساعدة) وDC8 (المثبطة)
الخلايا الحاملة للمستضد Antigen – presenting cells	خلايا متفرعة وخلايا لانغرهانس وبالعات وخلايا لمفاوية مسؤولة عن التمثيل المستضدي على سطح الخلية المميزة من قبل الخلايا اللمفاوية
Clusters of differntiation التمايز العنقودي (CDs)	بنى نوعية على سطح الخلية (تتميز بالأضداد وحيدة المستعمرة) يتم تحديدها رقيماً (CD1، CD2 .. الخ)
مركب التوافق النسيجي الرئيس Major histocompatibility Complex	جزيئات على سطح الخلية حيث ترتبط مع قطع مستضدية (antigen fragments). وعندها يتم تمييز ارتباط القطع المستضدية من قبل الخلايا التائية المساعدة (T helper). يتم تمثيل جزئيات المجموعة I من مركب التوافق النسيجي من قبل جميع الخلايا، بينما جزئيات المجموعة II من مركب التوافق النسيجي يتم تمثيلها فقط من قبل الخلايا الحاملة المستضد
السيتوكينات Cytokines	هي معدلات عديدة ببتيدية للوظائف الخلوية تشمل Interferons، Interleukins والعوامل المنبهة للنمو
اللمفوكينات Lymhpokine	هي سيتوكينات قادرة على تعديل وظائف الخلايا اللمفاوية
immunophillins	عناصر من مجموعة البروتينات السيتوبلاسمية المحمولة حيث ترتبط مع مثبطات المناعة: cyclosporine، Tacrolimus وsiroiimus وتساعد هذه الأدوية في تثبيط وظيفة الخلايا التائية والبائية. الـ Cyclophilin يرتبط مع السيكلوسبورين، بينما الـ FK-binding protein (FKBP) يرتبط مع الـ tacrolimus والـ Sirolimus

المفاهيم

يشمل علم الأدوية المناعي الأدوية التي لها القدرة على تثبيط، تعديل أو تنبيه الوظائف المناعية، وتشمل أيضاً الأضداد التي تم تطويرها للاستعمال في الاضطرابات المناعية. تشكل الأدوية المتوفرة تنوع واسع من الأنواع الفارماكولوجية والكيميائية (الشكل 56-1). يناقش هذا الفصل أيضاً طرق التي تفعّل فيها هذه الأدوية الجملة العصبية المناعية وتسبب تأثيرات غير مرغوبة مناعية.



الشكل 56–1: الأدوية المبدلة للوظيفة المناعية.

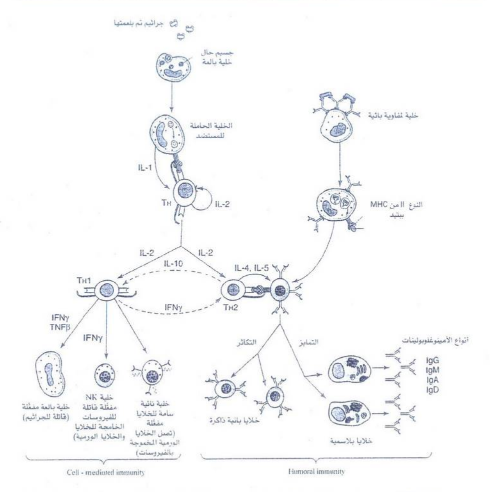
الآليات المناعية

A. لمحة عامة: يشكل الجهاز المناعي البدئي (innate immune system) مرحلة الدفاع البدئية ضد العوامل الممرضة والأذيات المستضدية. يضم مجموعة أفعال متساندة من مركبات المتممة، الأنزيم الحال، البالعات، والعدلات. إذا كانت الاستجابة البدئية غير كافية تتنبه عندئذ الاستجابة المناعية التلاؤمية (adaptive). إن تتالي تنبيه الخلايا اللمفاوية التائية تشكل ما يدعى **المناعة الخلوية** (**cell-mediated immunity**). وإنتاج الأضداد، من خلال تفعيل الخلايا اللمفاوية البائية، يشكل ما يدعى **المناعة الخلطية** (**humoral immunity**). يمكن تحديد الأنواع الخلوية التي تتوسط الاستجابات المناعية من خلال مركبات موجودة على سطح الخلية نوعية أو **التمايز العنقودي** (**clusters of differentiatoin**) (**CDs**). مثال ذلك: تحمل الخلايا التائية المساعدة (T helper) مركب بروتين CD4، بينما تحمل اللمفاويات التائية السامة للخلايا مركب بروتين CD8. يمكن أن يستعمل التمايز العنقودي (CDs) أيضاً لتمييز أنواع الخلايا المولدة للدم (hematopoietic)، بما فيها المحببات، والخلايا النقوية العرطلة، والكريات الحمراء (الشكل 33).

B. التمييز المستضدي وآليته: إن الخطوة البدئية الهامة في الاستجابة المناعية التلاؤمية تشمل **الخلايا الحاملة للمستضد** (**APCs**) (**antigen- presenting cells**). تمتلك هذه الخلايا مستضدات ببتيدية صغيرة يمكن تمييزها من قبل مستقبلات الخلايا التائية (TCRs) الموجود على الخلايا التائية المساعدة (TH). من أهم الجزيئات السطحية للخلايا الحاملة للمستضد هي مستضدات المجموعة I والمجموعة II **لمركب التوافق النسيجي** (**MHC**). يشمل تفعيل الخلايا التائية المساعدة (TH) جزيئات المجموعة II من مستضدات التوافق النسيجي ويتطلب مساهمة نوعية من تنبيه والتصاق الجزيئات بالإضافة إلى تفعيل مستقبلات الخلايا التائية (TCRs).

C. **المناعة الخلوية cell mediated immuncty**: تعزز الخلايا التائية المساعدة المتفعلة الانترلوكن 2 (IL-2) وهو سيتوكين يسبب تكاثر وتفعيل مجموعتين من الخلايا التائية المساعدة TH1 وTH2 (الشكل 56–2). تلعب خلايا TH1 دوراً رئيساً في المناعة الخلوية وتفاعلات فرط الحساسية المتأخر. هذه بنتج غاما انترفيرون (IFN-γ)، انترلوكن –2 (IL-2). والعامل المنخر الورمي - بيتا (TNF-B). تفعل هذه السيتوكينات الخلايا البالعة، اللمفاويات التائية السامة للخلايا (CTLs)، **والخلايا القاتلة الطبيعية** (**NK**) (**natural killer**). إن تفعيل الخلايا اللمفاوية التالية السامة للخلايا (CTLs) يعمل على تمييز ببتيدات مرتبطة مع المجموعة I من مستضدات التوافق النسيجي المتواجدة في جزيئات على سطح الخلايا المخموجة فيروسياً والخلايا الورمية. الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا (CTLs) تحرض على الموت الخلوي المستهدف من خلال الحل الأنزيمي وإنتاج أكسيد الآزوت (nitric oxide) ومن خلال تنبيه طرق الموت الخلوي (apoptosis) في الخلايا المستهدفة، تلعب CTLs أيضاً دوراً في أمراض المناعة الذاتية بارتكاسها ضد الأنسجة الطبيعية، مثل الغشاء الزليلي في التهاب المفاصل الرثواني والنخاعين في التصلب العديد. تقتل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) كلاً من الخلايا المخموجة فيروسياً والخلايا الورمية، وهي أيضاً طلائع رئيسة للخلايا اللمفوكينية المفعلة القاتلة (Lymphokine-activated killer) (LAK)، التي تكون سامة للخلايا التي لا تمتلك تمثيل مركب التوافق النسيجي الرئيس (MHC).

D. المناعة الخلطية: إن **الخلايا البائية اللمفاوية** (**B Lymphoid cells**)، التي تكون قادرة على التمايز عن الخلايا المشكلة للأضداد، مسؤولة عن المناعة الخلطية. تنطلق الاستجابة الخلطية عندما ترتبط اللمفاويات البائية مع مستضد عن طريق غلوبولينات مناعية سطحية. تتحول المستضدات الداخلية إلى ببتيدات وتتواجد



الشكل 56-2: مخطط الاستجابات المناعية الخلوية والخلطية. تشمل المناعة بتوسط الخلايا تمييز المستضد من قبل الخلايا الحاملة للمستضد (APCs). ترتبط هذه الببتيدات مع البروتينات السطحية لمركب التوافق النسيجي II، التي يتم تمييزها من قبل مستقبلات على سطح الخلايا التائية (TCR). يؤدي تفعيل الخلايا التائية إلى تحرر السيتوكينات مثل الانترلوكين -2 (IL-2) والتي تحرض على حدوث تكاثر وتفعيل الخلايا اللمفاوية التائية السامة (CTLs) والخلايا التائية المساعدة 1 و2 (TH1, TH2). تنتج الخلايا التائية المساعدة -1 الانترفيرون - غاما والعامل المنخر الورمي - بيتا، الذي يستطيع أن يفعّل مباشرة الخلايا البالعة والخلايا القاتلة الطبيعية. تنطلق المناعة الخلطية عندما يتم ارتباط الخلايا اللمفاوية البائية مع المستضد عن طريق الأمينوغلوبولينات الموجودة على سطح الخلايا وتحت تاثير السيتوكينات المشتقة من الخلايا التائية المساعدة -2 (مثل الانترلوكن - 4 و5) يتم تحريض الخلايا البائية على التكاثر والتمايز إلى خلايا ذاكرة وخلايا بلاسمية مفرزة للأضداد.

على سطح الخلية مرتبطة مع جزئيات المجموعة II من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC). عندما يتم تفعيل مستقبلات الخلية التائية المساعدة -2 (TH2) بواسطة المركبات من المجموعة II من MHC المرتبطة مع الببتيدات فإنها تحرر الانترولوكينات (IL-6, IL-5, IL-4). تعزز هذه السيتوكينات تكاثر الخلية اللمفاوية البائية وتمايزها إلى خلايا بائية ذاكرة وخلايا بلاسمية ضدية الإفراز (الشكل 56-2). يؤدي تداخل ضد . مستضد إلى القضاء على الجراثيم والفيروسات بواسطة الخلايا البالعة أو الحل Lysis بواسطة جملة المتممة.

إن تكاثر وتمايز الخلايا اللمفاوية البائية والتائية يتم تحت سيطرة السيتوكينات (الجدول 56-2) والجزئيات الداخلية المنشأ، تشمل الأمينات، الليكوترويينات والبروستاغلانديتات، مثل ذلك: IL-10 والانتروفيون

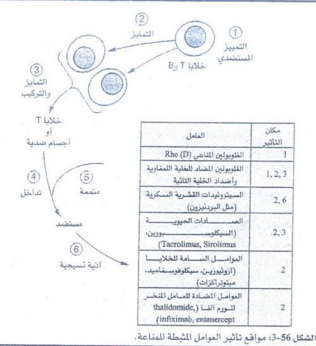
الجدول 56-2: السيتوكينات المعدلة للجواب المناعي

السيتوكين	الخصائص المميزة
Interferon -α (IFN-γ)	يفعل الخلايا NK، مضاد فيروس، مثبط ورمي
Interferon-β (IFN-β)	يفعل الخلايا KN، مضاد فيروسي، مثبط ورمي
Interferon-γ (IFN-γ)	يفعل الخلاياTH1 ، NK، T السامة للخلايا، والبالعات، مثبط ورمي
Interleukin-1 (IL-2)	يفعل الخلايا T، تكاثر الخلايا β
Interleukin-2 (IL-2)	تكاثر الخلايا T، يفعل TH1, NK وLAK
Interleukin-4 (IL-4)	يفعل الخلايا TH2 وCTL، تكاثر الخلايا β
Interleukin-5 (IL-5)	تكاثر الخلايا β وتمايزها، تكاثر الحمضات
Interleukin-6 (IL-6)	تكاثر الخلايا TH2 والسامة للخلايا والبائية
Interleukin-7 (IL-7)	تكاثر الخلايا NK، السامة للخلايا والبائية
Interleukin-8 (IL-8)	الجذب الكيميائي للعدلات، وطليعة التهابية
Interleukin-9 (IL-9)	تكاثر الخلايا T
Interleukin-10 (IL-10)	تثبيط الخلايا TH1، يتفعل الخلايا السامة T، تكاثر الخلايا β
Interleukin-11 (IL-11)	تمايز الخلايا β (تكاثر الخلايا النقية العرطلة، انظر الفصل 33)
Interleukin-12 (IL-12)	تكاثر وتفعيل الخلايا TH1 والخلايا التائية السامة
Interleukin-13 (IL-13)	تكاثر الخلايا البائية
Interleukin-14 (IL-14)	تكاثر وتمايز الخلايا البائية
Interleukin-15 (IL-15)	تفعيل الخلايا TH1 وNK، وسمية الخلايا T
Interleukin-16 (IL-16)	جذب كيميائي للخلايا التائية، تثبيط HIV
Interleukin-17 (IL-17)	إنتاج سيتوكين سداة الخلية (stromol cell)
Tumor necrosis factor-α العامل المنخر الورمي α (TNF-α)	طليعة التهابية، يفعل البالعات، مثبط ورمي
العامل المنخر الورمي β (TNF-β)	طليعة التهابية، عامل جذب كيميائي، مثبط ورمي
العامل المنبه لمستعمرات البالعات المحببة	إنتاج المحببات، الوحيدات، والحمضات (انظر الفصل 33)
العامل المنبـه لمستعمرة البالعات (M-CSF)	إنتاج الوحيدات، تفعيل البالعات

غاما (IFNγ) لها تأثير مثبط أدنى لاستجابات TH1 وTH2 على التوالي.

E. **شذوذ الاستجابات المناعية:** تشمل شذوذ الاستجابات المناعية حالات فرط التحسس، المناعة الذاتية ونقص المناعة. عادة ما تكون تفاعلات فرط التحسس المباشر بتوسط الأضداد وتشمل التأق والداء الانحلالي الدموي لدى الوليد، بينما فرط التحسس المتأخر يترافق مع أذية نسيجية أكبر ويكون ناجم عن توسط الخلايا. تنشأ المناعة الذاتية من الخلايا اللمفاوية ذات التفاعل الذاتي حيث تتفاعل مع جزئيات التي يمتلكها الإنسان نفسه أو مستضدات ذاتية. أمثلة عن أمراض المناعة الذاتية التي تستجيب على العلاج الدوائي تشمل الهاب المفاصل الرثواني والذئبة الحمامية الجهازية. قد تكون حالات نقص المناعة مكتسبة وراثياً (مثل متلازمة Di George,s) أو تنجم عن عوامل خارجية (مثل الإيدز).

F. **مواقع تأثير الأدوية المثبطة للمناعة:** يظهر الشكل 56-3 مواقع تأثير الأدوية المثبطة للمناعة. تؤثر هذه العوامل على مرحلة التمييز المستضدي وهي أضداد تشمل الغلوبيولين المناعي (D) Rh_0، والغلوبيولين المضاد للخلية اللمفاوية، وmuromonab- CD3. يحدث تثبيط مرحلة التكاثر اللمفاوي للاستجابات المناعية بغالبية العوامل المثبطة للمناعة والتي تشمل الأضداد الببتيدية، عوامل المنخر الورمي ألفا (TNF-α)، الأدوية السامة للخلايا، المثبطات الأنزيمات، والستروئيدات القشرية السكرية. يتثبط التكاثر اللمفاوي بشكل جزئي بأضداد الببتيد، dactmomycin، والغلولولين المضاد للخلية اللمفاوية. تعدل الستروئيدات القشرية السكرية أيضاً الأذية النسيجية الناجمة عن الاستجابات المناعية عن طريق خصائصها المضادة للالتهاب.



مكان التأثير	العامل
1	الغلوبولين المناعي Rho (D)
1, 2, 3	الغلوبولين المضاد للخلية اللمفاوية وأضداد الخلية التائية
2, 6	الستيروئيدات القشرية السكرية (مثل البردنيزون)
2, 3	الصادات الحيوية (السيكلوسبورين، Tacrolimus, Sirolimus)
2	العوامل السامة للخلايا (ازوثيوزين، سيكلوفوسفاميد، ميتوتراكزات)
2	العوامل المضادة للعامل المنخر للورم ألفا (thalidomide, infiximab, entanercept)

الشكل 56-3: مواقع تأثير العوامل المثبطة للمناعة.

العوامل المثبطة للمناعة

A. Corticosteroids:

1. **آلية التأثير:** تؤثر الستروئيدات القشرية السكرية في مواقع خلوية متعددة، مؤدية إلى تأثيرات واسعة على العمليات الالتهابية والمناعية (انظر الفصل 29). على المستوى الكيميائي الحيوي، تؤدي تأثيراتها على التمثيل الجيني إلى تناقص تركيب البروستاغلاندينات، الليكوترينات، السيتوكينات، والجزيئات الأخرى الموجهة التي تساهم في الاستجابات المناعية (مثل عامل تفعيل الصفيحات: PAF). على المستوى الخلوي، تثبط الستروئيدات القشرية السكرية تكاثر الخلايا التائية (مثبط المناعة الخلوية) وبدرجة أقل يخمد المناعة الخلطية. الجرعات المستعملة فيها كمثبطة للمناعة، فإن الستروئيدات القشرية السكرية تكون سامة خلوية لبعض أنواع مجموعات الخلايا التائية. تخفض المعالجة المستمرة مستويات IgG من خلال ازدياد تقويض هذه المجموعة من الأمينوغلوبولينات.
2. **الاستعمال السريري:** تستعمل الستروئيدات القشرية السكرية لوحدها أو مشتركة مع عوامل أخرى في العديد من الحالات الطبية والتي تضمن التفاعل المناعي غير المرغوب (انظر الفصل 39). إن قدرتها على إحداث الموت الخلوي في الخلايا المناعية يجعلها مفيدة في معالجة العديد من أنواع السرطانات (انظر الفصل 55). تستعمل الستروئيدات القشرية السكرية أيضاً في تثبيط التفاعلات المناعية لدى المرضى الخاضعين لزراعة الأعضاء.
3. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة المكن التنبأ بها تثبيط كظري، تثبيط نمو، فقدان الكتلة العضلية، تخلخل عظام، احتباس أملاح، حدوث داء سكري، وأحياناً نفاس (انظر الفصل 39).

B. Cyclosporine:

1. **آلية التأثير:** تتدخل هذه الصادات الببتيدية مع وظيفة الخلية التائية من خلال ارتباطها بـال immunohpulhins، والتي هي عبارة عن بروتينات سيتوبلاسمية صغيرة تلعب دوراً حاسماً في استجابة الخلايا التالية تجاه تفعيل مستقبلات الخلايا التائية (TCR)، السيتوكينات، يرتبط السيكلوسبورين مع الـ Cyclophillin والـ tacrolimus يرتبط مع البروتين الرابط لـ FK (FKBP)، كلا المركبات يثبطان Calcineurin، وهو فوسفاتاز سيتوبلاسمية. إن الـ Calcineurin ينظم قدرة العامل النووي على تفعيل الخلايا التائية (NF-AT) مؤدية إلى التبادل المواقع النووية وازدياد إنتاج السيتوكينات. يثبط كلاً من الـ Cyclophilin والـ Tacrolimus إنتاج السيتوكينات التي تحدث بشكل طبيعي استجابة لتفعيل مستقبلات الخلايا التائية. ترتبط الـ Sirolmus أيضاً مع الـ FKBP، مثبطة استجابة السيتوكينات دون

أن تؤثر على إنتاج السيتوكينات. إن Sirolimus أيضاً مثبط قوي لتكاثر الخلايا البائية ولتشكل الأضداد ولاستجابة الخلية وحيدة النواة تجاه العوامل المنبهة للمستعمرات.

2. **الاستعمالات السريرية والحرائك الفارماكولوجية:** تستعمل هذه المثبطات المناعية كعامل رئيس في زرع الأعضاء الصلبة الناجحة، يستعمل السيكلوسبورين في زرع الأعضاء الصلبة ومتلازم الطعم . versus . المضيف في زرع نقي العظام. يستعمل الـ Tacrolimus في زرع الكبد والكلية لدى المستقبلين وقد يكون فعّال كمعالجة منقذة (rescuse therapy) عند المرضى الذي فشلت لديهم المعالجة المقياسية. يستعمل الـ Sirolimus لوحده أو مشاركة مع السيكلوسبورين في زرع الكلية والقلب، هذه العوامل، وخاصة السيكلوسبورين، قد تكون فعّالة في الأمراض المناعية مثل التهاب المفاصل الرثواني، التهاب القميص الوعائي للعين، الصداف، الربو القصبي والنمط I من الداء السكري.

جميع هذه العوامل تستعمل عن طريق الفم، ولكن لأن السيكلوسبورين يمتلك جاهزية حيوية شاذة لذلك يجب مراقبة مستوياته المصلية. يخضع الدواء لاستقلاب كبدي بطيء بالسيتوكروم P450 الكبدي ونصف عمره طويل. يتأثر استقلابه بأدوية المضيف.

3. **السمية:** يمتلك السيكلوسبورين والـ Tacrolimus مظاهر سمية متشابهة. تشمل التأثيرات غير المرغوبة الأكثر تواتراً حدوث سوء وظيفة الكلية، ارتفاع ضغط دموي وسمية عصبية. قد تسبب أيضاً ارتفاع سكر الدم، فرط شحوم الدم، وتحصي صفراوي. الـ Sirolimus أكثر احتمالاً من العوامل الأخرى أن يسبب فرط شحوم الدم وسمية الخلية المولدة للدم.

C. **Mycophenolate Mofetil:**

1. **آلية التأثير:** يتحول هذا الدواء بسرعة إلى حمض الـ myophenolic، الذي يثبط الانيوزين أحادي الفوسفات ديهيدروجيناز، وهو أنزيم في سبيل تركيب البورين. يثبط هذا التأثير كل من يفعل الخلايا التائية والبائية. إن الخلايا اللمفاوية تكون ذات حساسية خاصة تجاه مثبطات هذا السبيل بالذات لأنها ينقصها الأنزيم الضروري للسبيل البديل لل Salvage لتركيب البورين.
2. **الاستعمال السريري:** استعمل هذا الدواء بنجاح كعلاج وحيد في زرع الكلية، الكبد والقلب. في زرع الكلية، أدى استعماله بجرعات منخفضة إلى إنقاص السمية المحدثة بالسيكلوسبورين.
3. **السمية:** بعيداً عن تأثيراته الهضمية الجانبية، يعتبر هذا الدواء آمن تماماً.

D. **Azathioporine:**

1. **آلية التأثير:** تتحول طليعة الدواء إلى الميركابتوبورين المضاد للاستقلاب، الذي يخضع أيضاً لتحول استقلابي يثبط الأنزيمات التي تتدخل باستقلاب البورين. الـ Azathioprine هو سام للخلية بالمرحلة المبكرة من تكاثر الخلايا اللمفاوية ويمتلك تأثير أعظمي على فعالية الخلايا التائية أكثر من تأثيره على الخلايا البائية (B).
2. **الاستعمال السريري:** يستعمل في أمراض المناعة الذاتية (مثل الذأب الحمامي الجهازي، التهاب المفاصل الرثواني) وفي التثبيط المناعي لدى مرضى الطعوم الكلوية الذاتية. يمتلك هذا الدواء تأثيرات قليلة في رفض الطعوم المزروعة.
3. **السمية:** السمية الرئيسة للدواء هو تثبيط لنقي العظام، لكن أيضاً يحدث تخريش هضمي، اندفاعات جلدية، وسوء وظيفة الكبد. يترافق استعمال الـ Azathioprine بازدياد تواتر حدوث السرطان. يستقلب مستقبله الفعّال mercaptopurine بواسطة اكزانتين أكسيداز، وقد تزداد التأثيرات السمية بالـ allopurinol الموصوف لمعالجة فرط حمض البول في الدم.

E. **Cyclophosphamide**

1. **آلية التأثير:** هو طليعة دواء يعطى عن طريق الفم، يتحول بالأنزيمات الكبدية إلى مركب مؤلكل ذو تأثير سام للخلية اللمفاوية المتكاثرة. يتملك الدواء فعّالية أكبر على الخلايا البائية (B) أكثر من الخلايا التائية (T) وسوف يثبط الاستجابة المناعة. من الأدوية السامة للخلايا التي تثبط بشكل مشابه تكاثر الخلايا اللمفاوية . وأحياناً تستعمل كمثبطات للمناعة . تشمل **dactinomycin** ،**cytarabine**، **methotrexate** والـ **vincristine** (انظر الفصل 55).
2. **الاستعمال السريري:** يؤثر السيكلوفوسفاميد في أمراض المناعة الذاتية (بما فيها فقر الدم الانحلالي)، الأضداد المحرضة على لا تتسج الكرية الحمراء، زرع نقي العظام. وأحياناً إجراءات زرع الأعضاء الأخرى. لا يقي السيكلوفوسفاميد من تفاعل الطعم . versus. المضيف في زرع نقي العظام.
3. **السمية:** إن الجرعات العالية من الدواء (عادة يحتاج إليها من أجل تثبيط المناعة) تسبب نقص كريات شامل، اضطراب هضمي، التهاب مثانة نخري، وتساقط أشعار. قد يسبب السيكلوفوسفاميد (والعوامل المؤلكلة الأخرى) العقم.

F. مثبطات مناعية جديدة:

1. **Etanercept**: هو بروتين تأشبي من مستقبل العامل المنخر الورمي (TNF receptor). يرتبط هذا العامل مع العامل المنخر الورمي ألفا (TNF-α)، وهو سيتوكين طليعة التهابية، ولذلك ينقص تشكل الانترلوكن والتصاق الجزئيات المسؤولة عن تفعيل الكريات البيض. يستعمل الـ Etanercept في التهاب المفاصل الرثواني وهو قيد الاختبار في الأمراض الالتهابية الأخرى. قد يحدث تفاعلات مكان الحقن وفرط حساسية.
2. **Leflunomide**: يثبط هذا الدواء dehydroorotic acid dehydrogenase، وهو أنزيم مسؤول عن تركيب الريبونيكلوتيد. يوقف الـ Leflunomide الخلايا اللمفاوية في الطور G_1 من الحلقة الخلوية. ويستعمل هذا الدواء في التهاب المفاصل الرثواني. يسبب تساقط أشعار، اندفاعات وإسهالات.
3. **Thalidomide**: دواء مركن، معروف بشكل جيد بتأثيراته المشوهة، يمتلك تأثيرات مثبطة للمناعة حيث يمكن أن تنجم عن تثبيط إنتاج TNF. يستعمل التاليدوميد في بضع أشكال الجذام التفاعلية، وفي الأمراض ذات المنشأ المناعي (مثل الذأب الحمامي)، وكمضاد للسرطان. وهو أيضاً فعّال في معالجة القرحات القلاعية وفي متلازمة الهزال عند مرضى الإيدز.

الأضداد المثبطة للمناعة

A. **Lymphocyte Immuno Globulin (LIG)**:

1. **آلية التأثير**: الغلوبولين المناعي اللمفاوي، المعروف بالغلوبولين المضاد للتيموس (ATC)، وينتج عادة من الحصان بالتمنيع ضد خلايا تيموس الإنسان. يرتبط الغلوبولين المناعي اللمفاوي مع الخلايا اللمفاوية التائية (T) المسؤولة عن التمييز المستضدي وبدء تخريبها بالمتممة المصلية. يحصر LIG المناعة الخلوية أكثر من تشكيله سبباً لقدرته على تثبيط رفض الطعوم المزروعة للأعضاء، وهي عملية تتم بتوسط الخلايا.
2. **الاستعمال السريري**: الغلوبولين المناعي اللمفاوي يستعمل قبل زرع نقي العظام للوقاية من تفاعل المضيف. versus. الطعم (GVH). يستعمل أيضاً مشاركة مع السيكلوسبورين أو الأدوية السامة للخلية (أو كلاهما) لمتابعة زرع نقي العظام. القلب، الكلية، يحرض الغلوبولين المناعي اللمفاوي على خمود فقر الدم اللا مصنع.
3. **السمية**: لأن المناعة المصلية تبقى سليمة، فإن حقن هذا المستحضر قد يسبب تفاعلات فرط تحسس تشمل داء المصل، التآق. ألم وإحمرار مكان الحقن، وقد شوهد حدوث اللمفوما كمضاعفة متأخرة.

B. الغلوبولين المناعي (Rh_0 (D)):

1. **آلية التأثير**: إن Rh_0 GAM هو أمينوغلوبيولين G إنساني (IgG) حيث يحتوي أضداد ضد مستضدات Rh_0 (D) الكرية الحمراء. إعطاء هذا الضد للأشخاص سلبي Rh_0 (D)، للأمهات سلبيات "D في الوقت التعرض للمستضد (مثل الولادة لطفل إيجابي Rh_0 (D)، "D إيجابي) يحصر الجواب المناعي البدئي نحو الخلايا الأجنبية. قد تكون الآلية ناجمة عن تثبيط مناعي بالتلقيم الراجع.
2. **الاستعمال السريري**: الغلوبولين المناعي Rh_0 (D) يستعمل للوقاية من مرض انحلال الدم Rh عند الوليد، لدى النساء اللواتي عولجن بالغلوبولين المناعي Rh_0 (D)، فإن الأضداد الوالدية نحو Rh إيجابية الخلايا لا يتم إنتاجها في الحمول التالية، فيتم الوقاية من حصول مرض انحلال دموي عند الوليد.

C. **الأضداد وحيدة المستعمرة (MAbs) Monoclonal antibodies**: من ميزات هذه الأضداد أنها ذات نوعية عالية، حيث يمكن من تطويرها لتتداخل مع جزئية وحيدة مفردة. إن التصنيع الإنساني للأضداد وحيدة المستعمرة الـ murine «للمورين» أنقصت احتمال تشكل الأضداد المعدلة والتفاعلات المناعية. يظهر الجدول 53-3 خصائص بعض أضداد MAbs المتوفرة حالياً.

1. **Muromonab-CD3**: يرتبط هذا الضد الوحيد المستعمرة مع المستضد CD3 على سطح الخلايا التيموسية البشرية والخلايا التائية الناضجة. يحصر الفعل القاتل للخلايا التائية السامة للخلايا ومن المحتمل أنه يتداخل مع الوظائف الأخرى للخلايا التائية. يستعمل Muromonab-CD3 في تدبير نوب رفض الطعوم الكلوية المتجانسة. تشمل تأثير الجرعة الأولى حمى، قشعريرة، نزلة تنفسية ووذمة رئوية. وقد يحدث تفاعلات فرط تحسس.
2. **Daclizumab**: يعتبر من الأضداد وحيدة المستعمرة ذات النوعية العالية حيث ترتبط مع ما تحت الوحدة ألفا (α-subunit) من مستقبل IL-2 المتواجد على الخلايا التائية وتمنع تفعيل بالانترلوكن -2. على الرغم من أنه يسهل تأثيرات مثبطات المناعة الأخرى في زرع الكلية، فإن الـ daclizumab لا يستعمل

الجدول 56-3: خصائص الأضداد وحيدة المستعمرة (MAbs).

اسم الضد وحيدة المستعمرة	خصائصه واستعمالاته السريرية
Abciximab	معاكس لمستقبل الغليكوبروتين IIIa/IIb، يقي من تفاعل الربط التصالبي في تراص الصفيحات يستعمل بعد جراحة الأوعية وفي المتلازمات الإكليلية الحادة.
Daclizumab	ترتبط مع ما تحت الوحدة ألفا من مستقبل الانترلوكن -2 وتمنع تفعيل الخلية اللمفاوية. يستعمل في زرع الكلية
Infiximab	ضد مستهدف ضد العامل المنخر الورمي (TNF-α). يستعمل في داء كرون والتهاب المفاصل الرثواني
Muronionab	ضد لمستضد (CD3) في الخلايا التيموسية. يستعمل في رفض طعوم الكلية المتباينة (غير المتجانسة)
Palivizumab	ضد للبروتين السطحي للحمات التنفسية المخلوية. يستعمل وقائياً وعلاجياً في الأخماج الفيروسية المخلوية التنفسية
Rituximab	ترتبط مع مستضد CD20 على الخلايا البائية لاهودجكن ويستحدث وظائف مناعية متممة تتوسط انحلال الخلية. يستعمل في لمفوما الخلايا البائية لاهودجكن
Trastuzumab	يرتبط مع بروتين HER2 على سطح الخلايا الورمية. سام لخلايا أورام الثدي التي تمتلك فرط تمثيل للبروتين HER2.

من أجل حوادث الرفض الحادة. على العكس من السيكلوسبورين، Tacrolimus أو مثبطات المناعة السامة للخلية، فإن التأثيرات غير المرغوبة لـ daclizumab متعادلة مع الدواء الموهم.

2. **Infiximab**: هو ضد وحيد المستعمرة البشرية يمتلك آلية مشابهة لـ etanercept حيث يستهدف ضد العامل المنخر الورمي (TNF-α). يحرض الـ infiximab على خمود المقاومة العلاجية في داء كرون. ولكن لم تثبت فعّاليته العلاجية المديدة. بالمشاركة مع الميثوتركزات، فإن infiximab يحسن الأعراض لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني. وهو فعّال أيضاً في معالجة مرض الأمعاء الالتهابية. قد تحدث تفاعلات ناجمة عن التسريب الوريدي وازدياد نسبة حدوث الإنتان.

العوامل المعدلة للمناعة

تمثل العوامل التي تؤثر منبهة للاستجابات المناعية عصراً جديداً في علم الأدوية المناعية المترافقة مع الاستعمالات العلاجية الهامة الفعّالة، والتي تضم معالجة أمراض عوز المناعة، الأمراض الإنتانية المزمنة والسرطان.

A. **Aldesleukin**: هو انترلوكن -2 (IL-2) متأشب، والأخير هو لمفوكين داخلي المنشأ حيث يعزز إنتاج الخلايا التائية السامة للخلايا ويفعل الخلايا الطبيعية القاتلة (NK) (الجدول 56-2). يستطب الـ Aldesleukin كمعالجة إضافية في كارسينوما الخلية البولية. وهو قيد الاختبار لفعاليته المحتملة في وظيفة الخزن المناعي لدى مرضى الإيدز والاضطراب الأخرى من عوز المناعة.

B. **Interferons**: **Interferon-α-2a** يثبط تكاثر الخلايا ويستعمل في الابيضاض الخلوي نوع Hairy، الابيضاض النقوي المزمن، الميلانوما الخبيثة، ساركوما كابوزي، والتهابات الكبد الـ B وC. يمتلك الـ **Interferon-B-1b** بعض التأثيرات المفيدة في التصلب المتعدد الناكس. يمتلك الـ **Interferon-γ-1b** تأثير أكبر كمعزز للمناعة من بقية الانترفيرونات ويبدو أنه يؤثر من خلال زيادته لتركيب الـ TNF. يستعمل الشكل المتأشب لإنقاص نسبة حدوث وشدة الإنتانات عند مرضى الورام الحبيبي المزمن.

C. **لقاح الـ BCG** (عصيات Calmette- Cue'rin): يستعمل الـ BCG في بعض البلدان ضد مرض السل وأيضاً كمنبه مناعي في معالجة سرطان المثانة السطحي. قد تكون فعاليته ناجمة عن تفعيلة للبالعات وتعزيزه للاستجابات المناعية.

D. **Thymosin**: هو هرمون بروتيني من غدة التيموس حيث ينبه نضج الخلايا ما قبل التائية (pre-T cells) ويعزز تشكل الخلايا التائية اعتباراً من الخلايا الجذعية اللمفاوية الطبيعية. تستخدم المستحضرات الحاوية على التيموسين في متلازمة دي جورج (DiGeorge's) (عدم تنسج التيموس)، ولكن فعّاليتها في حالات عوز المناعة الأخرى لم تتأكد بعد.

آليات التحسس الدوائي

يمكن أن تصنف التفاعلات المناعية تجاه الأدوية في أربع مجموعات من التفاعلات التحسسية.

A. **النمط الأول من التحسس الدوائي (المبكر):** هذا الشكل من التحسس الدوائي يشمل تفاعلات بتوسط ال IgE تجاه لدغات الحيوان والنبات والملوثات بالإضافة للأدوية. تضم مثل هذه التفاعلات التأق، الشرى، والوذمة الوعائية. عندما يرتبط بالبروتينات الحاملة، تستطيع أن تؤثر جزئيات الدواء الصغيرة كنواشب (haptens) وتفعيل تكاثر الخلايا البائية وتشكل أضداد IgE، ترتبط هذه الأضداد مع مستقبلات Fc على سطح الخلايا البدنية النسيجية أو الاسسات الدموية. بالتعرض التالي، يرتبط الدواء المستضدي بشكل متصالب مع أضداد IgE الموجودة على سطح الخلايا الدنية والكريات البيض الأسسة فيطلق تحرر الوسائط استجابات وعائية وأذيات نسيجية، التي تشمل الهستامين، كينين، بروستاغلاندين، الليكوترونيات. الأدوية التي تسبب بشكل شائع هذا النوع من التفاعلات البنسلينات والسلفاميدات.

> **مهارة حفظية: التأق والأدوية المقلدة للودي**
> **(انظر الفصل 6 و 9)**
>
> **في التفاعلات التأقية الشديدة، تشمل الحوادث المهددة للحياة انسداد قصبي، وذمة حنجرة، ووهط وعائي ناجم عن توسع وعائي محيطي ونقص حجم الدم. قد يساهم نقص الأكسجة في الحوادث القلبية التي تضم اضطرابات النظم القلبي واحتشاء العضلة القلبية. الأدوية المستعملة في معالجة التأق تستهدف بشكل رئيس المستقبلات المستعملة من قبل النواقل العصبية للجملة العصبية الودية.**
>
> **1. لماذا يستخدم الايبي نفرين في التأق بدلاً من النوارايبي نفرين؟**
> **2. ما هي الأدوية الأخرى التي يمكن استعمالها في معالجة التأق؟**
>
> *جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.*

B. **النمط الثاني من التحسس الدوائي:** يشمل أضداد IgG وIgM التي ترتبط مع خلايا الدم المحيطية. عند إعادة التعرض للمستضد يحدث حل خلوي معتمد على المتممة. تفاعلات النمط II تشمل المتلازمات المناعية الذاتية مثل فقر الدم الانحلالي الناجم عن الميتل دوبا. والذأب الحمامي الجهازي الناجم عن الهيدرالازين أو البروكائين أميد، وفرفرية نقص الصفيحات الناجمة عن الكينيدين، ونقص المحببات الناجم عن التعرض العديد من الأدوية.

C. **النمط الثالث من التحسس الدوائي:** هذا النوع من فرط الحساسية هو من نوع التفاعل الدوائي التحسسي المركب (complex type) حيث يشمل على أضداد IgM أو IgG المثبتة للمتممة. ومن المحتمل أيضاً أضداد IgE. الأدوية التي تحرض على حدوث داء المصل والتهاب الأوعية هي من الأمثلة على ذلك، متلازمة ستيفن جونسون (المترافقة مع المعالجة بالسلفوناميد) قد تنجم أيضاً عن تفاعلات النمط III.

D. **النمط الرابع من التحسس الدوائي:** هو تفاعل بتوسط الخلية حيث يمكن أن يحدث بالتطبيق الموضعي للأدوية. وينجم عن التهاب جلد تماسي. (أكزيما تماس contact dermatitis).

E. **التحسسات الدوائية المعدلة:** الأدوية التي تعدل الاستجابات التحسسية للأدوية أو السموم قد تؤثر على الخطوات المتعددة في الآلية المناعية. مثال ذلك: الستروئيدات القشرية السكرية تثبط تكاثر الخلية اللمفاوية وتنقص من الأذية النسيجية والوذمة. ولكن غالبية الأدوية المفيدة في تفاعلات النمط الأول (مثل الايبي نفرين، التيوفيللين، دوبامين) تحصر تحرر الوسيط أو تؤثر كمعاكسات فيزيولوجية لهذه الوسائط.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسة بشكل كافٍ لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

أسم المجموعة	الدواء الرئيس	الغيرات الرئيسة	عوامل أخرى هامة
الستروئيدات القشرية السكرية	Prednisone		
الصادات	Cyclosporine	Tacrolimus	Sirolimus
الأدوية السامة للخلية	Azathioprine cyclophosphamide	Mercarptopurine	Cytarabine, dctinomycin, methotrexate
المثبطات الأنزيمية	Mycophenolate, mofetil leflunomide		
العوامل المضادة للعامل المنخر الورمي α (TNF-α) Andi	Etanercept	infiximab, thalidomide	
الأضداد	Lymohocytic immune globulin, muromonab CD3, Rh_o (D) immune globulin, daclizumab		
المنبهات المناعية	Aldes leukin, interferon α, -β, γ		BCG, Thymosin

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر جواباً أو متمماً واحداً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي خلية مسؤولة عن الوظيفة المناعية، تمييز الببتيدات الأجنبية المرتبطة مع جزيئات المجموعة II من مركب التوافق النسيجي (MHC) على سطح الخلايا APC الحاملة للمستضدات، تفرز الانترلوكين -2 تنبه التفاعل المناعي الخلوي المسؤول عن تفاعلات المضيف -versus- الطعم؟
   (A) الخلية اللمفية البائية
   (B) الخلية اللمفية التائية السامة للخلايا
   (C) الخلية المتفرعة
   (D) الخلية البالعة
   (E) الخلية الملفية التائية المساعدة (TH).

2. السيكلوسبورين فعال في زرع الأعضاء، إن التأثير المثبط للمناعة لهذا الدواء يبدو أنه ينجم عن:
   (A) تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)
   (B) تفعيل الخلايا القاتلة النسيجية الوسائط الالتهابية
   (C) ازدياد تقويض أضداد IgG
   (D) تثبيط تناسخ مورثة (جين) الانترلوكينات
   (E) يتداخل في التمييز المستضدي

3. Azathioprine:
   (A) يرتبط بشراهة مع الـ Immunophilin السيتوبلاسمي.
   (B) يحصر تشكل حمض التراهيدرو فوليك.
   (C) هو طليعة السيتارابين
   (D) هو ذو سمية دموية هامة ويسبب حدوث تشوهات ورمية
   (E) هو مستقلب الميركابتوبورين

العبارات (4-5): أعطي مريض متقبل لزرع الكلية عدداً من العوامل المثبطة المناعة للوقاية من رفض الطعم غير المتجانس. خلال المعالجة حدثت سمية دوائية.

4. إذا شملت السمية حمى، إقياء، آفات جلدية واعتلال عقد لمفاوية. فالعامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:
   (A) Cyclophosphamide
   (B) Cycoisporine
   (C) الغلوبولين المناعي اللمفاوي (LIG)
   (D) Mycophenolate mofetil
   (E) الغلوبولين المناعي Rh_o (D)

5. إذا شملت السمية رجفان الأطراف العلوية، شواش حسي بالأطراف وأهلاسات. فالعامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:
   (A) Azathioprine

(B) Cyclosporine
(C) الغلوبولين المناعي اللمفاوي
(D) Methotrexate
(E) Prednisone

6. أي من الأدوية التالية تستعمل بشكل واسع لتثبيط المناعة الخلوية، تثبط تركيب البروستاغلاندينات الليكوترويينات، وتزيد تقويض أضداد IgG؟
(A) Cyclophosphamide
(B) Cyclosporine
(C) Infixmab
(D) Mercapto purine
(E) Prednisone

7. أي من العوامل التالية تفعّل الخلايا القاتلة المفعلة للكريات البيضاء (LAKs) حيث تكّون حواجز سمية عابرة للمركبات التوافق النسيجي (MHC) وتستطيع أن تقتل الخلايا التي لا تمتلك تمثيل لـ MHC؟
(A) Aldesleukin
(B) Cyclosporine
(C) Etanercept
(D) Leflunomide
(E) Thalidomide

8. أي من العوامل تؤثر على مرحلة التمييز المستضدي؟
(A) Cyclosporine
(B) Cyclophosphamide
(C) Methotrexate
(D) الغلوبولين المناعي Rh_0 (D)
(E) Thalidomide

9. العامل المنخر الورمي ألفا (TNF-α) يبد أنه يلعب دوراً هاماً في أمراض المناعة الذاتية والالتهابية. أي من الأضداد الوحيدة المستمرة الإنسانية التي ترتبط مع TNF-α وتثبط تأثيره؟
(A) Etanercept
(B) Infiximab
(C) Muromob-CD3
(D) Sirolimus
(E) Thalidomide

العبارات (10-11): مريض مثبط المناعة عولج من أجل خمج جرثومي بالبنسلين خلالياً. خلال بضع دقائق من حقن البنسلين تطور. تطور لدى المريض تقبض قصبي شديد ووذمة حنجرة وهبوط ضغط دموي. بقي المريض على قيد الحياة نتيجة إعطاءه السريع للابيي نفرين. ولكن لسوء الحظ بعد سنة من ذلك عولج المريض بدواء مضاد للنماس وتطور لديه نقص محببات.

10. نوع التفاعل الدوائي الذي تسبب به البنسلين هو
(A) متلازمة المناعة الذاتية
(B) تفاعل بتوسط الخلية
(C) النمط الثاني من التفاعل التحسسي للدواء
(D) توسط أضداد من الـ IgE
(E) داء المصل

11. نمط التفاعل الدوائي الذي سببه الدواء المضاد للنفاس هو
(A) تفاعل دوائي من النمط III
(B) تفاعل دوائي من النمط IV
(C) فرط حساسية متأخر
(D) بتوسط أضداد IgG أو IgM
(E) متلازمة ستيفن جونسون

12. أي من العوامل التالية قادر على تثبيط كلاً من اللمفاويات البائية والتائية عن طريق تركيب البورينات؟
(A) Cyclophosphamide
(B) Methotrexate
(C) Mycophenolate mofetil
(D) Prednisone
(E) Tacrolimus

13. أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) Daclizumab هو مستضد وحيد المستمر (MAb) يرتبط مع مستضد CD3 على سطح الخلايا التيموسية البشرية والخلايا التائية الناضجة.

(B) الـ Etanercept هو شكل تأشبي من مستقبل TNF حيث يرتبط مع TNF-α، السيتوكين ذو الطليعة الالتهابية
(C) الـ Leflunomide يثبط تركيب الريبونيكليوتيد ويوقف الخلايا اللمفاوية في الطور G_1 من الحلقة الخلوية
(D) الـ Thalidomide يستعمل لدى مرضى الإيدز لمعالجة التقرحات القلاعية
(E) الـ Thymosin استعمل في لا تنسج التيموسي ليزيد من إنتاج الخلايا التائية

14. أي من العبارات التالية حول الـ Sirolimus غير صحيح؟
(A) يرتبط مع FK الرابط للبروتين (FKBP)
(B) يثبط إنتاج السيتوكين من خلال تفعيلة للخلايا التائية
(C) يزيد تكاثر الخلايا البائية
(D) يثبط تأثيرات العوامل المنبهة للمستعمرة
(E) يبطء إنتاج الضد

15. أي من العوامل التالية تزيد من البلعمة بالبالعات لدى المرضى المصابين بالورم الحبيبي الزمن؟
(A) Aldesleukin
(B) Interferon-γ
(C) الغلوبولين المناعي اللمفاوي
(D) Prednisone
(E) Trastuzumab

الأجوبة

1. تميز الخلايا اللمفاوية التائية المستضدات الغريبة المتواجدة على خلايا APC. وفي حال تفعيلها تفرز السيتوكينات التي تفعل المناعة الخلوية (الشكل 56-2). الجواب (E).

2. يثبط السيكلوسبورين الـ Calcineurin، وهي سيرين فوسفاتاز الذي يحتاج من أجل تفعيل عوامل تناسخ النوعية للخلايا التائية. يثبط التناسخ الجيني لـ IL-2 وIL-3 والانترفيرون -γ. الجواب (D).

3. يحصر الـ azathioprine المناعة الخلوية والخلطية. يجب أن يستقلب الـ azathioprine أولاً حتى يصبح له تأثيرات سامة للخلايا إلى مستقلب mercaptopurine وهو مثبط لتركيب البورين. وكما هو صحيح لغالبية مضادات الاستقلاب البورينية، فإن السمية الدموية مرتبطة بالجرعة، واستعمال هذه العوامل كمثبطات للمناعة يترافق مع ازدياد خطورة حدوث السرطان. الجواب (D).

4. ينتج الغلوبولين المناعي اللمفاوي بشكل رئيسي من خلال تمنيع الحيوانات الكبيرة. وتعامل مع مزيج من البروتينات الغريبة، قد يسبب العامل طيف واسع من تفاعلات فرط الحساسية التي تشمل تفاعلات جلدية، داء المصل، وحتى التأق. الأعراض الموصوفة هي نموذجية لداء المصل. الجواب (C).

5. تشمل التأثيرات العصبية المترافقة مع استعمال السيكلوسبورين شواش حس الأطراف (بنسبة 50٪)، رجفان يدين (نسبة 25٪) واهلاسات، اختلاجات. الجواب (B).

6. البردينزون السيتروئيد القشري السكري يستعمل واسع في الأمراض المناعية الذاتية وفي زرع الأعضاء كمثبط للمناعة. تمتلك الستروئيدات القشرية السكرية العديد من التأثيرات تشمل تلك الموصوفة. الجواب (E).

7. Alsesleukin (IL-2) والعديد من الانترلوكينات تفعل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والـ Lymphokinde المفعل للخلايا القاتلة (LAK cells: القاتلات العشوائية). الاختبارات التي تجرى حول استعمال aldesleukin لدى مرضى الإيدز مبنية جزئياً على حقيقة أن الخلايا اللمفاوية لدى هؤلاء الأشخاص تنتج انترلوكن -2 بشكل أقل أهمية من الخلايا اللمفاوية مما هو لدى الأصحاء. الجواب (A).

8. يحتوي الغلوبولين المناعي Rh_o (D) أضداد ضد مستضدات Rh_o(D). إعطاء إلى الأم سلبية الـ Rh خلال 72 ساعة من ولادتها لطفل إيجابية Rh يقي من مرض انحلال الدم Rh لدى الوليد (أورام الحمر الخبيثة) في الحمول التالية. الجواب (D).

9. الـ Infiximab هو ضد وحيد المستعمر إنساني حيث يرتبط مع TNF-α. الـ Etanercept أيضاً يرتبط مع الـ TNF-α، ولكن هذا البروتين المختلط (chimeric) يحتوي على مستقبل TNF-α الإنساني المرتبط مع المنطقة FC من IgG الإنساني. الـ Thalidamide هو جزيئة صغيرة يبدو أنها تثبط إنتاج الـ TNF-α. الجواب (B).

10. المريض يعاني من استجابة تأقية نتيجة إعطاءه النبسلين. هذا تفاعل دوائي من النمط I (المبكر)، بتوسط أضداد IgE. الجواب (D).

11. نقص المحببات (والذئبة الحمامية الجهازية) متلازمات مناعية ذاتية يمكن أن تحرض بالأدوية. وهي من التفاعلات النمط II بتوسط الأضداد IgM وIgG التي ترتبط مع الخلايا الدموية الدورانية. من المحتمل أن المريض عولج بالـ clozapine من أجل حالته النفاسية (انظر سمية Clozapine، الفصل 29). الجواب (D).

12. حمض Mycophcenolate، المتشكل من mofetii mycophenolate، يثبط الأدنيوزين مونوفوسفات ديهيدروجيناز في سبيل تركيب البورين يثبط هذا التأثير كلاً من التفعيل اللمفاوي للخلايا التائية والبائية. يستعمل Mycophenolate Motetil لوحدة أو مشاركة مع السيكلوسبورين في زرع الأعضاء. الجواب هو (C).

13. الـ Daclizumab هو ضد وحيد المستعمرة حيث يرتبط مع ما تحت الوحدة ألفا على مستقبل الانتركولن -2. يستعمل Daclizumab في زرع الكلية وهو أقل سمية من muromonab-CD3. الجواب (A).

14. بشكل مشابه للـ Tacrolimus، يرتبط الـ Sirolimus مع FKBP. ولكن بشكل غير مشابه للـ Tacrolimus يثبط استجابة الخلايا التائية تجاه السيتوكينات بدون أن يؤثر على إنتاج الستيوكين. يمتلك الـ Sirlimus جميع التأثيرات الأخرى الموصوفة. الجواب (B).

15. تحت الموافقة على استعمال الانترفيرون غاما في الورامً الحبيبي المزمن، والذي هو حالة من عوز الخلية البالعة. ينقص هذا العامل من تواتر تكرر الأخماج. الجواب (B).

جواب المهارة الحفظية: التأق والأدوية المقلدة للودي
(انظر الفصل 6 و9)

1. Epinephrine يفعل جميع المستقبلات الادرنرجية، بينما النورابين نفرين يمتلك فعالية مقلدة قليلة على مستقبلات بيتا -2 الادرنرجية. هذا الاختلاف يعتبر هاماً في التأق، لأن تفعيل المستقبلات الادرنرجية مطلوب لإحداث توسع قصبي يعاكس تقبض الطرق الهوائية المحدث بالتأق. إن تأثير الايبي نفرين المقلد لمستقبل α_1 الادرنرجي يعاكس التوسع الوعائي المحدث بالتأق ويعاكس جزئياً ازدياد النفوذية الوعائية (إعطاء السوائل يعتبر حجر الزاوية في معالجة التأق)، بينما يساعد مقلد β_1 الادرنرجي على المحافظة على نتاج القلب.
2. إذا كان التشنج القصبي هو المسيطر، يمكن استعمال مقلد اصطفائي لـ B_2 انشاقياً مثل Albuterol - أو إعطاء وريدي للتيوفيللين إذا كان الوهط القلبي هو المسيطر، فقد يفيد إعطاء الأدوية المقبضة للأوعية مثل مقلدات α- الادرنرجية مثل الفنيل ايفرين ومقلدات β_1 الادرنرجية مثل الدوبامين والدوبوتامين.

الجزء IX : علم السموم

57 مدخل على علم السموم

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين أربع ملوثات هوائية رئيسة مع تأثيراتها السريرية.
- تحديد أربع أنواع من السموم الشائعة من المذيبات والمبيدات الحشرية، بما فيها مركبات الكلور، مثبطات كولين استراز والمبيدات الحشرية النباتية.
- تدوين اثنان من مبيدات الأعشاب الضارة الهامة وسميتها الرئيسة.
- وصف الأهمية السمية للملوثات البيئة الناجمة عن dioxins وعديدات الكلوريد ثنائي الفنيل (PCBs).

تعلم التعاريف التالية

الجدول 57-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
علم السموم	جزء من علم الأدوية الذي يعالج التأثيرات غير المرغوبة للمواد الكيميائية على الأجهزة الحيوية
علم السموم المهني	هو ذلك الجزء الذي يعالج التأثيرات السمية المواد الكيميائية المتواجدة في أماكن العمل، منظمة من قبل هيئة الصحة والسلامة المهنية (SOHA) في ال USA
علم السموم البيئي	هو ذلك العلم الذي يعالج التأثيرات الناجمة عن العوامل المتواجدة في البيئة (هواء، ماء، الخ) منظم من قبل هيئة حماية البيئة (EPA) في ال USA
Ecotoxicology	هو ذلك العلم الذي يعالج التأثير غير المرغوبة للعوامل المتواجدة في البيئة على مجموع السكان مقارنة مع الأشخاص منفردين
الخطر	هو التواتر المتوقع لحدوث تأثير سمي معين كاستجابة لعامل معين
القيم المحدودة لعتبة التحمل (TLV)	مقدار التعرض للمادة المعطاة حيث يكون آمن لفترة محددة من الزمن. يكون أعلى في الفترات القصيرة مما هي في الفترات الأطول
مميز بشكل عام على أنه آمن (GRAS)	قائمة رسمية من المواد التي من خلال الجريب والاختبار لم تبد تأثير سمي هام
التراكم الحيوي	ازدياد تركيز مادة ما في البيئة نتيجة استمرارها البيئي وخواصها الفيزيائية (مثل انحلالها بالدسم) مما يجعلها تتراكم في الأنسجة والكائنات الحية (المتعضيات).
التضخم الحيوي	تركيز آخر للمواد الكيميائية ضمن المتعضيات التي تتغذى على متعضيات أخرى لذلك تتركز هذه المواد الكيميائية في أنسجة الأنواع المفترسة
الوارد اليومي المقبول Acceptable daily intalce (ADI)	الوارد الأعظمي اليومي من مادة كيميائية ـ خلال مدة الحياة ـ لا يمكن إدراك خطورته

المفاهيم:

المواد الكيميائية في البيئة ـ المنزل، العمل والجو إلخ ـ قد تعتبر من المخاطر الصحية الهامة. بعض من هذه المجموعات الكيميائية مذكورة في الشكل 57-1.



الشكل 57-1: المخاطر الكيميائية في البيئة. الانسمام بالمعادن تم مناقشته في الفصل 58.

الملوثات الهوائية:

A. **التصنيف والأنواع الرئيسة:** تشمل الأنواع الرئيسة للملوثات الهوائية في الدول الصناعية: أول أكسيد الكربون (حيث يكون يشكل 50% من ملوثات الهواء الكلية، أكسيدات الكبريت (18%). وهيدروكربونات (12%)، مواد خاصة (مثل جزئيات التدخين) وأوكسيد الآزوت (6%). يبدو أن تلوث الهواء الجوي يساهم في التهاب القصبات والمرض الرئوي الانسدادي وسرطان الرئة.

B. **أول أكسيد الكربون:** هو غاز عديم اللون والرائحة يتنافس بشراهة الأكسجين من أجل الهيموغلوبين. إن إلفة CO تجاه الهيموغلوبين أكثر بـ 200 مرة من إلفة الأكسجين. القيمة المحدودة لعتبة التحمل (TLV) لأول أكسيد الكربون لمدة 8 ساعات عمل يومي هي 25 جزء من المليون (ppm). في الازدحام الشديد، فإن تركيز CO قد يزيد عن 100 ppm.

1. **التأثيرات:** يسبب أول أكسيد الكربون نقص أكسجة نسيجية. الصداع هو أول الأعراض، يتبع بتخليط ذهني، ونقص حدة النظر، تسرع قلب، غشي، سبات اختلاجات وموت. يحدث الوهط والغشي عندما يتحول تقريباً 40% من الهيموغلوبين إلى كاربوكسي هيموغلوبين. قد تتفاقم هذه التأثيرات غير المرغوبة بارتفاع درجة حرارة المحيط والمرتفعات العالية.
2. **المعالجة:** إزالة مصدر أول أكسيد الكربون وتنفس أوكسجين صافي (نقي) من الطرق العلاجية الرئيسة. يسرع الأكسجين المفرط الضغط من تصفية أول أكسيد الكربون.

C. **ثاني أكسيد الكبريت:** هو غاز عديم اللون يتشكل من احتراق ما يخرج من الأرض بالحصر.

1. **التأثيرات:** يشكل ثاني أكسيد الكبريت SO_2 حمض كبريتي بتماس مع الأغشية المخاطية الرطبة. هذا الحمض مسؤول عن غالبية التأثيرات المرضية. إن تخريش الملتحمة والقصيبات (خاصة عند مرضى الربو) من العلامات الأساسية للتعرض. إن 5-10 أجزاء من المليون (ppm) كافية لتسبب تشنج قصبي شديد. قد يؤدي التعرض الشديد إلى وذمة رئوية. قد يفاقم التعرض المزمن لمستويات منخفضة من المرض القلبي الرئوي.
2. **المعالجة:** تشمل المعالجة الرئيسة الابتعاد عن التعرض وتخفيف التخريش والالتهاب.

D. **أكاسيد الآزوت:** ثاني أكسيد الآزوت (NO_2)، غاز محمر اللون، هو العنصر الرئيس في هذه المجموعة. يتشكل النيران والعلف المحفوظ في المزارع.

1. **التأثيرات:** يسبب ثاني أكسيد الآزوت تخريش رئوي عميق ووذمة رئوية. قد يموت العاملين في المزارع الذين يتعرضون لتراكيز عالية من الغازات المنطلقة من مخازن علف الحيوانات المغلقة بإحكام.
2. لا تتوفر معالجة نوعية. تعتبر الإجراءات المتخذة لإنقاص وذمة الرئة والالتهاب هي الخطوة الهامة.

E. **الأوزون:** هو غاز أزرق اللون تنتجه أجهزة تنقية الهواء والماء وفي الحقول الكهربائية.

1. **التأثيرات:** التعرض لـ 0.01-0.1 ppm قد يسبب تخريش وجفاف الأغشية المخاطية. قد تضعف الوظيفة الرئوية بالتراكيز العالية. يؤدي التعرض المزمن إلى التهاب قصبات والتهاب قصيبات، تليف وانتفاخ رئة.
2. **المعالجة:** لا تتوفر معالجة نوعية. يؤكد على الإجراءات التي تنقص من الالتهاب ووذمة الرئة.

المذيبات

تستعمل المذيبات في الصناعة وتنظيف الملابس وتعتبر المصدر الرئيس للتعرض المباشر للهيدروكربونات وتساهم في تلوث الهواء.

A. **هيدروكربونات الأليفاتية:** تشمل هذه المجموعة المذيبات الهالوجينية مثل رباعي كلور الكربون، الكلوروفورم وتري كلوراتيلين.

1. **التأثيرات:** المذيبات هي مثبطات قوية للجملة العصبية المركزية. تشمل التأثيرات الحادة للتعرض المفرط: الغثيان، دوار، اضطرابات حركية، صداع، وسبات. يؤدي التعرض المزمن إلى هيدروكربونات الهالوجين إلى كلاً من سوء الوظيفة الكبدية والسمية الكبدية. يؤدي التعرض المديد لرباعي كلور الكربون (تتراهيدروكربون) أو ثلاثي كلور الكربون إلى اعتلال عصبي محيطي.
2. **المعالجة:** الابتعاد عن التعرض هو العلاج النوعي المتوفر فقط. التثبيط الشديد الخطير لـ CNS قد يعالج بدعم العلامات الحيوية (الفصل 60).

B. **هيدروكربونات العطرية: تشمل البنزين والتولوين.**

1. **التأثيرات:** يؤدي التعرض الحاد إلى تثبيط CNS مع هزع وسبات. يترافق التعرض المزمن للبنزين بانسمام دموي (نقص الصفيحات، نقص الكريات البيض، فقر دم لا مصنع) ومادة قد تولد الابيضاض. التولوين ليس مثبط لنقي العظام.
2. **المعالجة:** الابتعاد عن التعرض الطريقة الوحيدة لإنقاص السمية، تثبط الجملة العصبية المركزية (CNS) يمكن تدبيرها بدعم العلامات الحيوية.

المبيدات الحشرية:

A. **التصنيف والأنواع الرئيسة:** تشمل الأنواع الثلاثة الرئيسة للمبيدات الحشرية هيدروكربونات المكلورة (DDT ومشابهاتها)، مثبطات الاستيل كولين استراز (Carbamates، والفوسفور العضوي)، المواد النباتية (الـ rotenone، nicotine، قلويدات الـ pyrethrum).

B. **هيدروكربونات المكلورة:** هي مواد كيميائية تستقلب بشكل ضئيل جداً ومستمر محبة للدسم حيث تتراكم في دسم الجسم وتتعرض للتراكم الحيوي والتضخم الحيوي (انظر الجدول 57-1).

1. **التأثيرات:** تحصر الهيدروكربونات المكلورة التعطيل الفيزيولوجي لأقنية الصوديوم في الأغشية العصبية وتسبب إطلاق كمونات عمل غير منضبطة. الرجفان هو العلامة الأولى للانسمام الحاد وقد يتطور للاختلاجات. يسبب التعرض المزمن لدى الحيوانات لازدياد تشكل الأورام. التأثيرات السمية نتيجة التعرض المديد عند الإنسان غير واضحة. لم يكشف وجود علاقة عند الإنسان ما بين خطورة سرطان الثدي والمستويات المصلية لمستقلبات DDT.
2. **المعالجة:** لا توجد معالجة نوعية للانسمام الحاد بالهيدروكربونات المكلورة. بسبب أنصاف أعمارها الطويلة جداً في المتعضيات وفي البيئة (سنوات)، فقد نقص استعمالها في أمريكا الشمالية وأوروبا.

C. **مثبطات الكولين استراز:** الـ Carbamates (مثل aldicarb، carbaryl) ومركبات الفوسفور العضوية (مثل dichlorvos، parothion، malathion) هي مبيدات حشرية فعالة ذات أنصاف أعمار حيوية قصيرة الأمد. إن مثبطات الكولين استراز رخيصة الثمن تستعمل بكثرة في الزراعة.

1. **التأثيرات:** كما هو موصوف في الفصل 7، تزيد هذه العوامل من التنبيه الموسكاريني. تشمل التأثيرات الحدقة الدبوسية، تعرق، ألعاب تقبض قصبي وإقياء، إسهال، تنبه الجملة العصبية المركزية يليها تثبيط، تحزمات عضلية، ضعف وشلل. السبب الأشيع للموت هو التثبيط التنفسي. إن التعرض المزمن لبعض مركبات الفوسفور العضوي (ليس الـ Carbamate) ينجم عنه حدوث السمية العصبية متأخرة مع تنكس محوري. يبدو أن الآلية السمية تشمل فسفرة أنزيم الاستراز العصبي المستهدف (NTE).
2. **المعالجة:** تستعمل الاتروبين بجرعات كبيرة للسيطرة على زيادة الفعالية الموسكارينية، يستعمل parlidoxime (2- PAM) لإعادة تشكل الكولين استراز. قد تكون التهوية الاصطناعية ضرورية.

E. **المبيدات الحشرية النباتية:**

1. **النيكوتين:** يمتلك النيكوتين التأثيرات نفسها على المستقبلات الكولنرجية النيكوتينية عند الحشرات كما هي عند الثدييات وربما تقتل بالآلية ذاتها، تنبيه يليه شلل في العقد، الجملة العصبية المركزية، النقل العصبي العضلي. المعالجة داعمة.
2. **Rotenone:** يسبب هذا القلويد النباتي المبيد الحشري اضطراب هضمي عند تناوله والتهاب ملتحمة

وأكزيما بالتماس المباشر مع سطح الجسم. المعالجة عرضية.

3. **Pyrethrum**: إن التأثير السمي الأكثر شيوعاً لهذا المزيج من القلويدات النباتية هو أكزيما التماس. تناول أو استنشاق كميات كبيرة منه تسبب تنبيه لـ CNS (يشمل حدوث اختلاجات) وانسمام عصبي محيطي. المعالجة عرضية، باستعمال مضادات الاختلاج في حال الضرورة.

مبيدات الأعشاب:

A. **الباركوت Paraquat**: يستعمل بشكل واسع لقتل الأعشاب الضارة في المزارع وفي صيانة الطرق الرئيسة.

1. **التأثيرات**: المركب غير سام نسبياً ما لم يهضم (يؤخذ بلعاً). عند هضمه، فإن التأثير البدئي هو تخريش معدي معوي مع إقياء دموي وبراز مدمى. ويحدث خلال بضع أيام علامات قصور رئوي وعادة تتفاقم وينجم عنها تليف رئوي وغالباً الموت.

2. **المعالجة**: لا يوجد ترياق متوفر، تشمل المعالجة الداعمة غسيل المعدة والتحال. نتائج البقيا لا تزال أقل من 50٪، بعد تناول كمية قليلة من 5 مل.

B. **Phenoxyacetic Acids**: 2، 4 دي كلورو فينوكسي أستيك أسيد (D-4-2) و2، 4، 5 تري كلوروفينوكسي أستيك أسيد (2، 4، 5، T) هما العنصران الهامان في هذه المجموعة. ينتج خلال عملية التضييع ملوثات الـ dioxin (انظر أدناه الانسمام بالـ dioxin).

1. **التأثيرات**: إن الجرعات الكبيرة من 2، 4، D أو 2، 4، 5، T تسبب نقص مقوية عضلية وسبات. يترافق التعرض المزمن بازدياد خطورة لمفوما لاهودجكن.

الملوثات البيئية

تشمل المركبات الكيميائية التي تساهم في تلوث البيئة: هيدروكربونات المكلورة (انظر أعلاه)، الـ dioxins، وعديدات الكلوريد ثنائية الفينل (PCBs).

A. **Dioxins**:

1. **المصدر**: إن الـ Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) هي مجموعة كبيرة من المركبات المتشابهة الأكثر أهمية هو 2، 3، 7، 8 - تتراهيدروكلورو بنزو - P - دي أوكسين (TCDD). لا يتملك الـ dioxins استعمالات تجارية. تظهر بالبيئة بشكل غير مرغوب من منتجات الصناعة الكيميائية. الـ PCDDs ثابت كيميائياً ومقاوم بشدة للتقويض البيئي.

2. **السمية**: عند حيوانات المخبر، التعرض لـ TCDD سبب العديد من التأثيرات بما فيها متلازمة الهزال، سمية كبدية، سوء وظيفة مناعية، تأثيرات مشوهة وسرطان. عند الإنسان، العلامات الأكثر شيوعاً للسمية هي الأكزيما والعد الكلوري chloracne. وتقترح الدلائل الوبائية بأن dioxins قد يمتلك تأثيرات مسرطنة عند الإنسان وربما يزيد خطر لمفوما لاهودجكن.

B. **Polychlorinated Biphenyls (PCBs)**:

1. **المصدر**: استعملت هذه المادة بشكل واسع في صناعة التجهيزات الكهربائية حتى تم تمييز تأثيرها الضار على البيئة. إن PCBs من بين المركبات العضوية المعروفة الأكثر استقراراً وهي ذات استقلاب ضعيف ومحبة للدسم.

2. **السمية**: عند العمال المتعرضين لـ PCBs، التأثيرات الأكثر شيوعاً هو الأنسمام الجلدي (عد، احمرارية، التهاب أجرية، الأشعار، فرط تقرن). وبشكل أقل تواتراً، فقد لوحظ ازدياد خفيف في الثري غليسريد البلاسمية وارتفاع الأنزيمات الكبدية. وقد اقترحت إمكانية التأثير المشوه بالاستعمال لعدة أشهر نتيجة تناول زيوت الطبخ الحاوية على PCBs.

مهارة حفظية: أمان الأدوية الجديدة
(انظر الفصل 5)

تطلب الـ FDA (هيئة الدواء والطعام الأمريكية) إثبات الأمان النسبي لدواء جديد قبل تقييمه من الناحية السريرية. إذا تم تهيئة دواء للاستعمال الجهازي المزمن، ما هو الاختبار السمي المطلوب عند الحيوان؟

جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارات المرقمة أو الجمل غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات. اختر جواباً واحداً أو متمم حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. غالباً ما يظهر في لوس أنجلوس في الصيف الحاد خلال النهار دخان كثيف ذو لون بني فاتح وهو غالباً ناجم عن:
   (A) Crabon monoxide
   (B) Hydrocarbons
   (C) Ozone
   (D) Nitrogen dioxide
   (E) Sulfar dioxide

2. علقت في الازدحام المروري لمدينة نيورك (New York) في الصيف لمدة 3–4 ساعات وبدأت تعاني من صداع، وشعور بالضيق في المنطقة الصدغية، وازدياد في النبض. السبب الشائع لهذه التأثيرات هو استنشاق:
   (A) Crabon monoxide
   (B) Nicotine
   (C) Nitrogen dioxide
   (D) Ozone
   (E) Sulfar dioxide

3. يعمل رجل في مخزن يحتوي على مواد كيمائية زراعية ومذيبات، أي من العبارات التالية حول احتمال التعرض للمواد السمية في مكان العمل أقل صحة؟
   (A) ارتفاع التراكيز الهوائية لمثل هذه المواد الكيميائية يجب مراقبتها باستمرار
   (B) قد يعاني من التعب وربما هزع في حال تعرض لأبخرة الهيدروكربون الهالوجينة
   (C) قد يصاب باعتلال عضلي متأخر إذا كان يعمل في مناطق خزن مركبات الفوسفور العضوية
   (D) قد يظهر لديه عد (acne) نتيجة التعرض للمبيدات الحشرية كلوروفينوكسي
   (E) قد يظهر لديه وذمة رئوية متأخرة إذا تعرض للهيدروكربون المكلورة المبيد الحشري

4. تشمل الثنائيات الصحيحة العامل السمي مع الطريقة الأفضل للمعالجة كل ما يلي عدا:
   (A) أول أكسيد الكربون: 100% أو أكسجين مفرط التوتر
   (B) تتراكلوريد الكربون: دعم العلامات الحيوية
   (C) ثاني أكسيد الأزوت: لا توجد معالجة نوعية للوذمة غير القلبية الرئوية
   (D) الباركوت: التحال الدموي
   (E) البارثيون: الأتروبين و Parlidoxine

5. أي من المواد الكيميائية التالية لا تخضع للتراكم الحيوي والتضخم الحيوي وأقل احتمالاً أن تكون خطراً بيئياً؟
   (A) DDT
   (B) Dichlorvos
   (C) PCBs
   (D) TCDD
   (E) Toxaphene

6. مستخدم في شركة مسؤولة عن إزالة النباتات عند أرضية الطرقات في البلدة، تناول بشكل عارض كمية قليلة من محلول مبيد للأعشاب يحتوي الباركوت. قبل في الاسعاف خلال ساعتين من تناول المادة في مشفى قريبة. ما هي الأعراض والعلامات التالية الأفضل لوصف حالته في غرفة الإسعاف؟
   (A) إسهال، إقياء، تعرق، وضعف عضلي هيكلي عميق
   (B) دوخة، غثيان، إثارة، وفرط منعكسات
   (C) ضيق نفس، سوء وظيفة رئوية، ارتفاع حرارة الجسم
   (D) تخريش هضمي مع إقياء دموية وبراز مدمى
   (E) هبوط ضغط شرياني، تسرع قلب، وقصور تنفسي

7. تم خزن مواد كيميائية حربية مصنوعة في عام 1950، في موقع عسكري. بدأ العديد من العمال المدنيين العاملين في هذه التسهيلات بالشعور بأنهم ليس بصحة جيدة. ...ع أعرض تشمل ضيق نفس، مغص بطني، إسهال، وكان لديهم مفرزات مخاطية وقصبية رغاميه ...يرة. ما هو نوع المركب السام الأكثر احتمالاً أن يسبب هذه التأثيرات؟

(A) Aliphatic hydrobons
(B) الذيفان الوشيقي
(C) الخردل الآزوتي
(D) الفوسفور العضوي
(E) Rotenones

توجيهات (العبارات 8-12): تتألف الأسئلة المتصالبة في هذا القسم بقائمة من الخيارات المرقمة متبعة بعبارات مرقمة متعددة. اختر جواباً واحداً

(A) Aldicarb
(B) Benzene
(C) Carbon monoxide
(D) Carbon dioxide
(E) DDT
(F) Dioxn
(G) Mala thion
(H) Nitrogen dioxide
(I) Para quat
(J) Pyrethrum
(K) Rotenone
(L) Sulfur dioxide
(M) Tetrachloroethy lene
(N) Toluene

8. يتفاقم الربو عند المرضى الذين يتعرضون لعامل مرجع عندما تكون تراكيزه في الهواء منخفضة 1-2 ppm. يتشكل عادة من احتراق ما يخرج من الأرض بالحفر.
9. يسبب التعرض الحاد للمذيب الهيدروكربوني *الأليفاتي* تثبيط لـ CNS، التعرض المزمن يؤدي إلى ضعف الذاكرة واعتلال عصبي محيطي.
10. يعتبر المركب من المخاطر البيئية الفعالة حيث يتشكل نتيجة التلوث المنتج خلال تصنع المبيدات المشبية.
11. خلايا نقي العظام خلال مراحل تطورها الأولي يبدو أنها أكثر حساسية لهذا العامل. حيث يسبب نقص عناصر الدم الشامل وفقر الدم لا مصنع.
12. يشتق هذا العامل من مصدر نباتي. التأثير غير المرغوب الأكثر تواتراً سو أكزيما التماس التناول الفموي بشكل عارض يسبب تنبيه للجملة العصبية المركزية وتشمل حدوث الاختلاجات.

الأجوبة

1. يشتق لون الدخان الكثيف بشكل جزئي من المادة المعلقة. عندما يكون الدخان الكثيف بني فاتح فإن هذا اللون يكون مشتق من اكسيد الآزوت. جميع الملوثات الهوائية المدونة أعلاه عديم اللون. الجواب (**D**).
2. الأعراض الموصوفة هي غالباً ناجمة عن استنشاق أول أكسيد الكربون. الجواب (A).
3. على الرغم من أن الـ DDT والمركبات المشابهة لم تعد تستخدم في أمريكا الشمالية كمبيدات حشرية، لكنها لا تزال تصنع هنا للأسواق الأجنبية. يسبب التعرض لمثل هذه المواد إثارة وتنبيه الجملة العصبية المركزية، لا تسبب سوء الوظيفة الرئوية. الجواب (E).
4. لا يوجد قيمة لإجراء التحال الدموي في حال التسمم بالباركوت (Paraquat). الجواب (**D**).
5. الـ Dicholrvos، هو مثبط كولين استراز فوسفوري عضوي، يستقلب بسرعة ويتعطل بالإماهة. إن الـ Carbamates والفوسفور العضوي لا يتراكم في البيئة. مركبات الهيدروكربون المكلورة (Toxaphene, DDT)، وثنائي الفينيل عديد الكلور (PCBs)، وdioxins (TCDDs) هي مواد كيميائية ثابتة، الجواب (**B**).
6. الـ paraquat، مادة شديدة التسحج للأنبوب الهضمي. يؤدي التناول الفموي لمبيد الأعشاب لتخريش هضمي ملحوظ، إقياء دموي وعادة دم في البراز، يجب إجراء غسيل المعدة مع الفحم الفعال بشكل متكرر لإزالة الباركوت غير الممتص من المعدة. لا تظهر علامات القصور الرئوي حتى عدة أيام وعادة تكون متطورة، ينجم عنه تليف رئوي شديد والموت غالباً. الجواب (**D**).
7. سهلة جداً، إن مثبطات الكولين استراز الفوسفورية العضوية شديدة الفعالية (مثل tabun, sarin) قد تم تطويرها لأهداف كيميائية حربية. يشكل خزنها خطورة سمية فعّالة. من الهام تمييز أعراض وعلامات فرط

الاستيل كولين (DUMBLES: انظر الفصل7). والتي تشمل تلك الموصوفة. الجواب (D).

8. إن ثاني أكسيد الكبريت هو عامل مرجع بشكل حمض الكبريت بتماس مع السطوح الرطبة. وهذا مسؤول عن التأثيرات المخرشة للأغشية المخاطية للعين، تجويف الفم والبلعوم والجهاز التنفسي. مرضى الربو المصابين بمرض قلبي والمسنين هم ذوي حساسية خاصة تجاه ثاني أكسيد الكبريت. ثاني أكسيد الآزوت يسبب مشاكل مشابهة، ولكنه عامل مؤكسد يتشكل من النيران والعلف المحفوظ في الزارع. الجواب (L).

9. ثلاثة من المذيبات الهيدروكربونية المدونة: tetrachloroethylene, benzene، وtoluene. قد يسبب كل منها تأثيرات عصبية مركزية مثل الصداع، التعب وفقد الشهية. البنزين والتولوين مركبات هيدروكربونية عطرية. الجواب (M).

10. إن الـ Dioxin مادة ملوثة تتشكل خلال عملية تصنع المبيدات العشبية. تشمل 2، D-4 و 2، 4، T-5 ،5 (عامل برتقالي). الجواب (F).

11. يعتبر التعرض المزمن للبنزين Benzene ذو سمية دموية ملحوظة. أذية خلايا النقي العظمي من ميزات الهيدروكربون العطري. وقد تم تحديد الـ benzene أيضاً كمادة مهيأ لحدوث الابيضاض. الجواب (B).

12. إن كلاً من الـ Rotenone وpyrethrum مشتق من النباتات، قد يسبب أكزيما بالتماس الجلدي. يسبب التناول الفموي العارض لـ rotenone تخريش الأنبوب الهضمي ولكن لا يسبب تأثيرات عصبية. الجواب (J).

جواب المهارة الحفظية: أمان الأدوية الجديدة
(انظر الفصل 5)

إن الدراسات السمية الحادة على نوعين من الحيوانات هي من شروط الـFDA لجميع الأدوية الجديدة قبل استعمالها عند الإنسان. إن الدراسات السمية ما تحت الحادة والمزمنة تعتبر مطلوبة للأدوية التي يقصد بها الاستعمال الجهازي المزمن. يشمل اختبار السمية عند الحيوانات تحديد الجرعة السمية (LD)، مراقبة الوظائف الدموية، الكبدية، الكلوية والتنفسية، فحوصات نسيجية مرضية وشاملة واختبار تأثيراتها على الحمل والإنجاب وفعاليتها المسرطنة.

58 المعادن الثقيلة

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآلية العامة للمواد الخالبة المعدنية.
- تحديد المواد الخالبة المفيدة سريرياً ومعرفة استطباباتها وتأثيراتها غير المرغوبة.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة الانسمام الحاد والمزمن بالرصاص.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة التسمم بالزرنيخ.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة التسمم بالزئبق العضوي وغير العضوي.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة التسمم بالحديد.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 58-1: التعاريف.

المصطلح	التعريف
المادة الخالبة	جزئية ذات مجموعتين او أكثر من الشحنات السلبية الكهربائية تستطيع أن تشكل مركبات مستقرة مع الذرات المعدنية ذات الشاردة السلبية (هابطة) العديد التكافؤ
التهيج (Erethism)	متلازمة تنجم عن التسمم بالزئبق تتميز بالأرق، نقص الذاكرة، هياج وهذيان
وَحَم (Pica)	تناول مواد لا تؤكل، في هذا النص يقصد بالـ وَحَم (Pica) تناول مواد الدهان الحاوية على الرصاص من قبل الأطفال الصغار
الانسمام بالرصاص (Plumbism)	متلازمات سمية محددة ناجم عن الانسمام بالرصاص والتي تختلف حسب الوظيفة الدموية أو المستويات النسيجية وعمر المريض

المفاهيم

المعادن المناقشة في هذا الفصل - الرصاص، الزرنيخ، الزئبق والحديد - تسبب غالباً التسمم عند الإنسان. تختلف المظاهر السمية للمعادن ولكن غالبية تأثيراتها تنجم من التداخل مع مجموعات الكبريت الأنزيمية والبروتينات المنظمة. المركبات الخالبة هي مواد عضوية تمتلك مجموعتين أو أكثر ذات شحنة السلبية تستطيع أن تشكل روابط تكافؤية ثابتة مستقرة مع الذرات المعدنية الهابطة، كما تم التركيز في هذا الفصل، تستطيع المركبات الثابتة غالباً أن تطرح بشكل ثابت وبذلك تنقص من سمية المعدن.

المواد الخالبة:

المواد الخالبة الأكثر فائدة هي الـ dimercaprol (BAL)، Succimer، Peniciliamine، EDAT (edetate وdeferoxamine. إن الاختلافات بين هذه العوامل من حيث إلفتها تجاه المعادن النوعية تنظم تطبيقاتها السريرية. بعض هذه التطبيقات ملخصة في الجدول 58-2.

A. **Dimercaprol**: عبارة عن 2، 3 دايمركابتوبروبانول BAL: [Bristish antilewisite]، يدعى الـ *bidentate* الخالب حيث يشكل رابطتين مع الشاردة المعدنية فيمنع ارتباط المعدن بالبروتينات النسيجية ويسرع من اطراحها.

I. **الاستعمال السريري**: يستعمل في الانسمام الحاد بالزرنيخ والزئبق. والتسمم بالرصاص حيث يوصف مع edatate. وهو عبارة عن سائل زيتي يجب إعطاؤه عن طريق الحقن الخلالي.

جدول 58-2: الميزات الهامة للانسمام بالزرنيخ، الحديد، الرصاص والزئبق.

اسم المعدن	الشكل الذي يدخل إلى الجسم	طريق الامتصاص	الأعضاء المستهدفة بالسمية	المعالجة*
الرصاص Lead	أملاح وأكاسيد الرصاص غير العضوية	السبيل الهضمي، التنفسي الجلد (قليل)	الجملة المولدة للدم، CNS والكليتين	Edatete, dimercaprol, succimer, penicillamine
	رباعي إتيل الرصاص	الجلد (رئيس)، السبيل الهضمي	الجملة العصبية المركزية	السيطرة على الاختلاجات، داعمة
الزرنيخ Arsenic	أملاح الزرنيخ غير العضوية	جميع السطوح المخاطية	الأوعية الشعرية، السبيل الهضمي الجملة العصبية المولدة للدم.	Succimer, Dimercaprol, Penicillamine
	غاز الزرنيخ	استنشاق	الكريات الحمراء	داعمة
الزئبق Mercury	المعدني	استنشاق	CNS، الكليتين	Dimercaprol
	أملاح غير عضوية	السبيل الهضمي	الكليتين والسبيل الهضمي	Dimercaprol, Penicillamine
	الزئبق العضوي	السبيل الهضمي	الجملة العصبية المركزية	داعمة
الحديد Iron	سلفات الحديدي	السبيل الهضمي	الجملة العصبية المركزية السبيل الهضمي، الدم	Deferoxamine

* في جميع حالات الانسمام، يعتبر إبعاد الشخص عن مصدر الانسمام الخطوة العلاجية الأولى.

2. **السمية:** يسبب الـ dimercaprol نسبة حدوث عالية للتأثيرات غير المرغوبة، ربما ذلك ناجم حلولية العالية بالدسم ودخوله الثابت إلى الخلايا. تشمل سميته ارتفاع ضغط شرياني عابر، تسرع قلبي، صداع، غثيان، إقياء، وتشوش حسي وحمى (خاصة عند الأطفال). قد يسبب ألم وورم دموي مكان الحقن، يترافق استعماله المزمن مع نقص صفيحات وازدياد زمن البروثرومبين.

B. **Succimer:** هو 2، 3 دايمركابتوسوكسنيك أسيد: DMSA وهو منحل بالماء ثنائي التسنن من مجموعة dimercaprol ذو جاهزية حيوية فموية.

1. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ Succimer من طريق الفم لمعالجة الانسمام بالرصاص عند الأطفال والبالغين وهو ذو فعالية تعادل EDTA بإنقاصه للتركيز الدموي للرصاص. إن الـ Succimer فعّال في الانسمام بالزرنيخ والزئبق، إذا أعطي خلال بضع ساعات من التعرض.
2. **السمية:** يبدو أن الـ Succimer أقل سمية من dimercaprol ولكنه قد يسبب اضطراب هضمي وتأثيرات عصبية مركزية واندفاع جلدي وارتفاع الأنزيمات الكبدية.

C. **Penicllamine:** هو مشتق من البنسلين، وهو خالب ثنائي التسنن يشكل رابطتين مع شاردة المعدن.

1. **الاستعمال السريري:** يشمل الاستعمال الرئيسة للبنسيلامين معالجة التسمم بالنحاس وداء ويلسون. ويستعمل أحياناً كمعالجة مشاركة في حال التسمم بالذهب، الزرنيخ والرصاص وفي التهاب المفاصل الرثواني. وهو عامل منحل بالماء جيد الامتصاص في الأنبوب الهضمي ويطرح دون تبدل.
2. **السمية:** تعتبر التأثيرات غير المرغوبة شائعة وقد تكون شديدة. وتشمل سمية كلوية مع بيلة بروتينية، نقص الكريات الدم الشاملة، سوء الوظيفة المناعية بما في ذلك الذئبة الحمامية وفقر الدم الانحلالي.

D. **Edetate (EDTA):** هو خالب *عديد التسنن* للعديد من الهوابط ثنائية التكافؤ (بما فيها الكالسيوم).

1. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ EDTA بشكل رئيس الانسمام بالرصاص. وكونه مركب شديد القطبية فهو يعطى حقناً خلالياً ولا يدخل إلى الخلايا. وللوقاية من هبوط سكر الدم الخطر فإن EDTA يعطى على شكل ملح كلسيوم ثنائي الصوديوم.
2. **السمية:** تعتبر السمية الكلوية من أهم التأثيرات غير المرغوبة، وتشمل التنخر الأنبوبي البولي. يمكن إنقاص ذلك بالإماهة الكافية وتحديد مدة المعالجة لخمسة أيام أو أقل. قد تحدث الجرعات العالية تبدلات في تخطيط القلب الكهربائي.

E. **Deferoxamine:**

1. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ deferoxamine حقناً خلالياً لمعالجة الانسمام الحاد بالحديد.
2. **السمية:** تفاعلات جلدية (ازرقاق، احمرار، حكة). يحدث الاستعمال المزمن انسمام عصبي (مثل تنكس شبكية). سوء وظيفة الكبد والكلية، واعتلال تخثري شديد. قد يسبب إعطاؤه الوريدي السريع تحرر الهيستامين وصدمة هبوط ضغط.

الانسمام بالمعادن الثقيلة

A. **الرصاص:** لا يمتلك الرصاص تأثير مفيد في جسم الإنسان وقد يؤذي النسج المولدة للدم، الكبد، الجهاز العصبي، الكليتين، السبيل الهضمي والتناسلي (الجدول 58–2). يمثل الرصاص خطورة بيئية رئيسة حيث يتواجد في الهواء والماء في العالم.

1. **الانسمام الحاد بالرصاص:** إن الانسمام الحاد بالرصاص غير العضوي لم يعد شائعاً في الـ USA ولكن قد يحدث خلال التعرض الصناعي (عادة من خلال استنشاق الغبار) وعند الأطفال الذي يتناولون كميات كبيرة من الشيبس Chips أو Flakes من السطوح المغطاة بالدهان الحاوي على الرصاص. العلامات الشائعة لهذه المتلازمة مغص بطني حاد، تبدلات عصبية مركزية، عند الأطفال فإن التبدلات العصبية قد تأخذ شكل اعتلال دماغي حاد. نسبة الوفيات عالية باعتلال الدماغي بالرصاص، وتعتبر المعالجة الخالبة المباشرة إلزامية.
2. **الانسمام المزمن بالرصاص:** الانسمام المزمن بالرصاص غير العضوي (plumbism) هو أكثر شيوعاً من الانسمام الحاد. تشمل العلامات اعتلال أعصاب محيطي (هبوط المعصم مظهر مميز) قهم، فقر دم، رجفان،

نقص وزن، وأعراض هضمية. تشمل المعالجة الابتعاد عن مصدر التعرض والمعالجة الخالبة، عادة بإعطاء edatate (حالات الشديدة)، dimercaprol أو البنسيلامين. يتظاهر التسمم المزمن بالرصاص عند الأطفال بتأخر عقلي، عيوب ونقص في الإدراك العصبي وتأخر التطور. يستعمل عموماً الـ succimer عند مثل هؤلاء الأطفال. عند العمال المتعرضين للرصاص، تعتبر المعالجة الخالبة الفموية مضاد استطباب، حيث أثبتت التقارير أن امتصاص الرصاص قد يتعزز بوجود الخالبات. على العكس من ذلك فإن الحمية الغنية الكالسيوم تعتبر مستطبة حيث تنقص من احتباس الرصاص.

3. **الانسمام بالرصاص العضوية:** ينجم الانسمام بالرصاص العضوي من التترا اتيل الرصاص أو التترامتيل الرصاص الذي يضاف عادة للوقود ليمنع الاحتراق الكامل (لم يعد يستعمل في الـ USA). يمتص هذا الشكل من الرصاص بشكل ثابت من الجلد والرئتين. تحدث العلامات الرئيسة للانسمام في الجملة العصبية المركزية وربما تشمل الاهلاسات وصداع، إثارة واختلاجات وسبات. تتألف المعالجة من إزالة التلوث والسيطرة على الاختلاج.

B. **الزرنيخ:** يستعمل هذا العنصر بشكل واسع في العمليات الصناعية ويتحرر خلال احتراق الفحم ويلوث البيئة. على الرغم من أنه يتواجد على شكل ثلاثي وخماسي التكافؤ فإن السمية تنجم بشكل كلي من الشكل الثلاثي.

1. **الانسمام الحاد الزرنيخ:** ينجم الانسمام الحاد حدوث عدم راحة هضمية، إقياء، براز ماء الرز، أذية الأوعية الشعرية وتجفاف وصدمة. تعرق، رائحة تشبه الثوم قد تكشف في التنفس والبراز. تتألف المعالجة من وسائل داعمة بإعاضة الماء والشوارد ومعالجة خالبة بالـ dimercaprol.
2. **الانسمام المزمن بالزرنيخ:** يتظاهر بتبدلات جلدية، تساقط أشعار، تثبيط نقي عظام، وفقر الدم، واضطراب هضمية وغثيان مزمنين، تعتبر المعالجة بالـ dimercaprol ذات فائدة. والزرنيخ معروف كمادة مسرطنة.
3. **غاز الزرنيخ (AsH_3):** يتشكل خلال عملية تنقية بعض المعادن ويستعمل كناقل وسطي في الصناعة، وهو ذو خطورة مهنية، يسبب الزرنيخ شكل وحيد من السمية يتميز بانحلال دموي شديد جداً. تصبغات مفرطة ناجمة عن تخرب الكريات الحمراء وقد يسبب قصور كلوي. المعالجة داعمة.

C. **الزئبق:** إن المصدر الرئيس لخطر التسمم بالزئبق غير العضوية هو من خلال استعمال المواد السنية المخبرية وفي صناعة المواد الحافظة الخشبية ومبيدات الحشرات والبطاريات: تستعمل مركبات الزئبق العضوية كتغطية للحبوب وقاتلات للفطور.

1. **الانسمام الحاد بالزئبق:** يحدث عادة نتيجة استنشاق الزئبق غير العضوية، يسبب ألم صدري، قصر تنفس، غثيان وإقياء، أذية كلوية والتهاب معدة وأمعاء وأذية عصبية مركزية. المعالجة الخالبة بالـ dimercaprol فعّالة. ابتلاع كلور الزئبق الحاد يسبب التهاب معدة وأمعاء نزفي مهدد للحياة يتبعه قصور كلوي.
2. **الانسمام المزمن بالزئبق:** قد يحدث بالزئبق العضوي أو غير العضوي. إن التسمم بالزئبق غير العضوي المزمن يمثل عادة أعراض منتشرة من الاضطرابات اللثوية، السنية الهضمية والعصبية وتبدلات سلوكية. عندما استعمل الزئبق في صناعة القبعات فقد كانت التأثيرات السلوكية (erethism) شائعة آنذاك مما أعطى تسمية epithet أي مجنون كصانع القبعات. عولج الانسمام الزمن بالزئبق غير العضوية بالـ Penicillamine والـ dimercaprol.
3. **الانسمام بالزئبق العضوي:** لقد تميز الانسمام بالزئبق العضوي بالبداية من خلال علاقته مع أمراض وبائية عصبية ونفسية في قرية يابانية تدعى Minamata. لقد وجد أن هذه الجائحة كانت نتيجة تناول السمك الحاوي على كمية كبيرة من مثيل الزئبق، الذي ينتج من قبل الجراثيم الموجودة في مياه البحر الحاوي على الزئبق الناجم عن رمي نفايات صناعية في المياه بالقرب من صناعات الفنيل البلاستيك. جائحات مشابهة حدثت نتيجة استهلاك الحبوب المعالجة بمركبات الزئبق العضوي القاتل للفطور. تمت المحاولة بالمعالجة بالخالبات ولكن الفوائد غير واضحة.

D. **الحديد:** يحدث الانسمام الحاد بالحديد بشكل كثير التواتر عند الأطفال الصغار نتيجة تناول أقراص تناول أقراص سلفات الحديدي. تشمل الأعراض البدئية للانسمام بالحديد إقياءة نزف هضمي، نعاس وازرقاق رمادي. قد يتبع ذلك علامات تنخر هضمي شديد، والتهاب رئوي، يرقان واختلاجات وسبات. الـ Deferoxamine هو الخالب المختار في هذه الحالة. قد يؤدي التناول الزمن المفرط للحديد إلى الهيموسيدروز والهيموكروماتوز.

مهارة حفظية: عوز الحديد
(انظر الفصل 33)

الحديد هو عنصر معدني ضروري للهيم، الجزيء المسؤول عن نقل الأكسجين في الدم.
1. كيف يتم تنظيم محتويات الحديد في الجسم.
2. كيف يتم تشخيص عوز الحديد ومعالجته.

جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارات التالية المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-2: أحضر طفل صغير للمشفى. قسم الإسعاف يعاني من اضطراب هضمي شديد وألم مغصي بطني.

1. التشخيص التفريقي سوف لن تشمل:
(A) الانسمام الحاد بالرصاص غير العضوي
(B) التهاب زائدة
(C) التعرض لغاز الزرنيخ
(D) التهاب البنكرياس
(E) قرحة هضمية

2. إذا كان هذا المريض مصاب بانسمام حاد بالرصاص ولديه أعراض وعلامات اعتلال دماغي، يجب البدء بالمعالجة مباشرة بالـ :
(A) Acetylcysteine
(B) Deferoxamine
(C) EDTA
(D) Penicillamine
(E) Succimer

3. امرأة شابة مستخدمة كفنية مخبرية سنية، تشتكي من التهاب ملتحمة وتخريش جلدي وتساقط أشعار. بالفحص كان لديها انثقاب بالحاجز الأنفي وثيات الحليب والورد. هذه الأعراض والعلامات غالباً ما تكون ناتجة عن:
(A) تسمم حاد بالزئبق
(B) انسمام مزمن بالزرنيخ غير العضوي
(C) انسمام مزمن بالزئبق
(D) الاستعمال المفرط لأقراص الحديد
(E) الانسمام بالرصاص.

4. يشتكي مريض من صداع، تعب ونقص شهية وإمساك. مع ضعف قليل في العضلات العاطفة في الطرفين العلويين. ثم الحصول على البيانات التالية:

الاختبار	النتائج عند المريض	القيم الطبيعية
الهيموغلوبين	< 13 غ/دل	< 14 غ/دل
كوبروبورفيرين البول	< 80 مكغ/100 ملغ كرياتين	< 15 مكغ/100 ملغ من الكرياتين
أمينولوفولنيك أسيد البول	< 2 ملغ/100 ملغ كرياتين	< 0.5 ملغ/ملغ كرياتين

إن التشخيص الأكثر قبولاً عند هذا المريض هو معاناته من الانسمام المزمن الناجم من:
(A) الزرنيخ
(B) هكسان Hexane
(C) الرصاص غير العضوي
(D) الحديد
(E) كلور الزئبق

5. في معالجة الانسمام الحاد بالزرنيخ غير العضوية، فالدواء الأكثر احتمالاً أن يستعمل هو:

(A) Deferoxamine
(B) Dimercaprol
(C) EDTA
(D) Penicillamine
(E) Succimer

6. كقاعدة عامة، الخالبات المستعملة في التسمم بالرصاص إذا استخدمت خلال 48 *ساعة* من تناوله تكون أكثر فعالية مما لو استخدمت بعد تناول الرصاص بـ 48 يوماً وذلك لنفس الكمية من الرصاص. السبب الرئيس لذلك هو

(A) يطرح 90٪ من الرصاص في البول
(B) نصف عمر الرصاص في الدم والأنسجة الرخوة هو فقط 24 يوماً
(C) بعد تناول الرصاص بـ 48 يوماً، تكون غالبية الرصاص المتصة في الملاط العظمي
(D) فقط 5٪ من الرصاص الممتص يبقى في الجسم
(E) ارتباط الرصاص مع الكريات الحمراء يعتمد على الزمن

7. رجل عمره 24 عاماً يعمل مستخدماً في قسم التجهيزات لشركة صناعات نواقل كهربائية، اشتكى بعد تعرضه لحادث من الغثيان والإقياء صداع، هبوط ضغط شرياني وارتعاش. أظهرت التحاليل المخبرية بيلة هيموغلوبين ومستوى الهيموغلوبين البلاسمي الحر أكثر من 1.4 غ/دل. من المحتمل أن هذا الشاب قد تعرض لـ:

(A) الزرنيخ
(B) الزرنيخ غير العضوي
(C) بخار الزئبق
(D) ميتل الزئبق
(E) نترا اتيل الرصاص

8. طفل عمره سنتان أحضر إلى غرفة الإسعاف بعد ساعة من تناوله أقراص دوائية تناولها من زجاجة موجودة فوق البراد. تشمل أعراضه وجود اضطراب هضمي، إقياء (مع إقياء مدماة) وألم شرسوفي، حماض استقلابي وازدياد الكريات البيض. من المحتمل أن هذا المريض قد تناول أقراصاً حاوية على:

(A) Acetaminophen
(B) Aspirin
(C) Diphenhydramine
(D) Iron
(E) Vitamin C

توجيهات: تتألف الأسئلة المتصالبة في هذا القسم من قائمة من الخيارات المرقمة متبعة بعبارات مرقمة. اختر لكل عبارة مرقمة واحد من الخيارات ذات الأحرف حيث تكون أقرب ما تكون لها. يمكن استعمال كل خيار مرة، أكثر من مرة أو لا يستعمل مطلقاً.

(A) الزرنيخ
(B) ديفسروكزامين
(C) ديميركابرول
(D) Edetate الكالسيوم ثنائية الصوديوم
(E) الزئبق غير العضوي
(F) الحديد
(G) ميتل الزئبق
(H) بخار الزئبق
(I) البنسيلامين
(J) Succimer
(K) نترا اتيل الرصاص
(L) الزرنيخ ثلاثي التكافئ

9. التهاب اللثة، حؤول لثوي وليونة أسنان هي من الأعراض الشائعة للتعرض المزمن لهذا العامل.
10. قد ينتج هذا المركب في مياه البحر بتأثير الجراثيم والطحالب. ويركب كيمائياً للاستعمال التجاري كقاتل للفطور.
11. لقد أثبت أن هذا العامل يسبب الذأب وفقر دم انحلالي.
12. قد تسبب الجرعات العالية من هذا العامل تحرر الهيستامين وتوسع وعائي شديد.

الأجوبة:

1. قد يكون تشخيص الانسمام الحاد بالرصاص صعباً، حيث أن الأعراض تتشابه مع عدد من الاضطراب السبيل الهضمي مثل التهاب الزائدة الحاد. عند الأطفال الذين تناول حديثاً مواد حاوية على الرصاص قد يشاهد

كثافات شعاعية على صورة البطن البسيطة. التعرض للزرنيخ كغاز صناعي غير محتمل عند الأطفال الصغار، وأعراضه تشمل انحلال دم حاد. الجواب (C).

2. إن اعتلال الدماغ نتيجة للانسمام الشديد بالرصاص هو حالة طبية إسعافية. من الأدوية المدونة، فإن إعطاء EDTA الوريدي هو العامل الخالب الأكثر فعالية. قد يستعمل أيضاً Dimercaprol (غير مدون) حقناً خلالياً. يستعمل الـ Succimer عند الأطفال من طريق الفم في حال التسمم الخفيف والمعتدل بالرصاص وقد يبدأ به بعد 4-5 أيام من إعطاء الـ EDTA أو dimercaprol في التسمم الشديد. الجواب (C).

3. بشرة الحليب والأزهار، الناجمة عن التوسع الوعائي وفقر الدم، هي أحد خصائص الانسمام بالزرنيخ المزمن غير العضوي، بينما المرضى المصابين بالتسمم بالرصاص غالباً لديهم جلد شاحب رمادي. تشمل العلامات والأعراض اضطرابات هضمية، فرط تصبغ وخطوط بيضاء على الأظافر نحن نأمل بأن لا تخطئ في تشخيصها. الجواب (B).

4. من العوامل المدونة، الرصاص هو الأكثر احتمالاً أن يسبب نقص في التركيب الحيوي للهيم. التعرض إلى الزرنيخ غير العضوية قد يسبب أيضاً فقر دم. التراكيز البولية للرصاص قبل وبعد المعالجة بالـ EDTA قد تثبت التشخيص. الجواب (C).

5. المعالجة المفضلة في التسمم الحاد بالزرنيخ هو الحقن العضلي لـ dimercaprol. إن الـ succimer أقل سمية من الـ dimercaprol، ولكنه متوفر فقط كمستحضر فموي وامتصاصه قد يضعف نتيجة التهاب المعدة والأمعاء الشديد الذي يحدث التسمم الحاد بالزرنيخ. الجواب (B).

6. اعتماداً على عمر المريض، 15-40٪ من الرصاص غير العضوي الممتص من السبيل الهضمي يحتفظ به في الجسم، والباقي يطرح غالباً عن طريق البول. وإن 90٪ من الجزء المحتفظ به في الجسم يتواجد في الهيكل العظمي. خلال شهرين، فإن مقدار هام من الرصاص المحمول في الجسم يتواجد في الملاط العظمي. تكون العوامل الخالبة أقل قدرة على اختراق العظام مقارنة مع بقية الأنسجة الدموية وبذلك تكون أقل فعالية إذا لم تعطى مبكراً في حال التعرض للرصاص. الجواب (C).

7. لا يمكن وضع التشخيص بالانسمام بالزرنيخ من خلال الأعراض والعلامات فقط. ولكن الدليل على الانسمام يمكن أن يعرف من خلال معرفة مهنة المريض، تقترح التقارير المخبرية وجود انحلال دموي. يرتبط الزرنيخ مع الهيموغلوبين ويزيد مستويات الغلوتاتيون، مسبباً هشاشة في الأغشية ينجم عن ذلك انحلال دموي. الجواب (A).

8. يؤكد هذا السؤال على أن تناول أقراص الحديد تعتبر نسبياً السبب الشائع للانسمام العارض عند الأطفال اليافعين. إن الأعراض والعلامات الموصوفة عادة تحدث خلال الساعات الستة الأولى بعد تناول الدواء. عند طفل وزنه 22 باونداً، تناول 600 ملغ قد تكون حالة سمية مميتة. الجواب (D).

9. إن الشكايات الفموية والمعدية المعوية هي الشائعة في الانسمام المزمن بالزئبق، ورجفان الأصابع والذراعين غالباً موجود. الجواب (E).

10. لا يزال يستعمل ميتل الزئبق كمبيد فطري لمنع نمو العفن في بذور الحبوب. الجواب (G).

11. تحدث أمراض المناعة الذاتية خلال معالجة داء ويلسون بالبنسيلامين. الجواب (I).

12. قد يسبب الـ Deferoxamine صدمة إذا أعطي تسريباً وريدياً سريعاً. الجواب (B).

جواب مهارة حفظية: عوز الحديد

(انظر الفصل 33)

1. يحدث تنظيم حديد الجسم من خلال تعديل امتصاصه الهضمي. تمتص الشوارد الثنائية للحديد (حديدي) وتتأكسد ضمن الخلايا المخاطية إلى شكل الحديد. يمكن أن تخزن شاردة الحديد في الخلايا المخاطية مرتبطاً مع الفيرتين أو أنه يتوزع في أنحاء الجسم مرتبطاً مع الترانسفيرين. يتواجد غالبية الحديد في الجسم في الهيموغلوبين. وكميات قليلة من الحديد تطرح في اللعاب والعرق والجلد المتوسف والخلايا المخاطية.

2. يمكن أن يشخص عوز الحديد من خلال التبدلات التي تطرأ على الكرية الحمراء وتشمل صغر حجم الكرية ونقص محتواه من الهيموغلوبين ومن قياس مخازن الحديد في المصل والنقي العظمي. يعالج فقر الدم بعوز الحديد بإعطاء مستحضرات الحديد الفموية وفي الحالات الشديدة يستعمل دكستران الحديد حقناً خلالياً.

59 تدبير المريض المتسمم

الأهداف

أن تكون قادراً على:

- خطوات تدبير المريض المتسمم والتي تشمل المعالجة الإسعافية للمريض المصاب بالسبات.
- المتلازمات السمية الشائعة المترافقة مع المجموعات الدوائية الرئيسية والعوامل التي غالباً ما تسبب التسمم.
- طرق تحديد المركبات السمية بما فيها الأعراض الفيزيائية والطرق المخبرية.
- الطرق المتوفرة لإزالة السمية عند المريض المتسمم وتسريع إطراح المركبات السامة.
- الترياقات النوعية المتوفرة لتدبير الانسمام.

المفاهيم

تشمل المواد السامة الأدوية التي تستعمل عادة لأغراض علاجية بالإضافة للمواد الكيميائية الزراعية والصناعية التي ليس لها تطبيق سريري. إن غالبية المواد الكيميائية قادرة على إحداث التسمم إذا أعطيت بجرعات زائدة بما في ذلك الأدوية العلاجية، إن الاختلاف ما بين التأثير العلاجي والسمي له علاقة بالجرعة. لقد تم مناقشة العديد من التأثيرات السمية للمواد الدوائية في الفصول السابقة. إن المتلازمات السمية الشائعة التي تحدث بالمجموعات الدوائية الرئيسة ملخصة أدناه. هناك مواد كيميائية أخرى مسؤولة عن التسمم متواجدة في البيئة: المذيبات، المستحضرات، المبيدات الحشرية، المعادن الثقيلة، إساءة استعمال الدواء. يراجع هذا القسم المبادئ الأساسية لتدبير المريض المصاب بالتسمم.

الحرائك السمية والتأثيرات الديناميكية السمية وسبب الموت

A. الحرائك السمية Toxicokinetics: يستخدم هذا المصطلح ليدل على المصير الحيوي للسموم في الجسم مثل حرائك السموم الفارماكوديناميكية. إن معرفة الامتصاص، التوزع، والإطراح. تعتبر الإجراءات التقييمية المتبعة لإزالة السموم من الجلد أو السبيل الهضمي. فمثلاً، الأدوية ذات حجم التوزع الكبير مثل مضادات الكآبة ومضادات الملاريا لا تستجيب لإجراءات التحال حتى تزال من الجسم. الأدوية ذات حجم التوزع الضئيل، والتي تشمل الليثيوم والفينيتوئين والساليسيلات يمكن إزالتها بشكل ثابت بالتحال وإجراءات الإدرار البولي. في بعض الحالات من الممكن تسريع الإطراح البولي للحموض الضعيفة بقلونة البول وللأسس الضعيفة بتحميض البول. قد يختلف إطراح الدواء عندما يكون بتراكيز سمية مقارنة مع مما هو عليه عندما يكون بتراكيز علاجية. مثال ذلك: فرط جرعة الفينيتوئين أو الساليسيلات قد تزداد فيها قدرة الكبد على الاستقلاب الدوائي وسوف يتبدل الإطراح من النمط الأول (نصف عمر ثابت) إلى النمط صفر (نصف عمر متبدل).

B. التأثيرات الديناميكية السمية Toxicodynamics: يستخدم هذا المصطلح ليدل على التأثيرات المؤذية للسموم مثلاً التأثيرات الفارمادينمائية. يمكن أن يفيد معرفة التأثيرات الديناميكية السمية في تشخيص وتدبير الانسمام. مثلاً: إن ارتفاع الضغط الشرياني وتسرع القلب يشاهدان بشكل نموذجي في فرط جرعة الأمفيتامين والكوكائين والأدوية المضادة للموسكارين. بينما يحدث هبوط الضغط الشرياني وبطء القلب بفرط جرعة حاصرات أقنية الكالسيوم، والمنومات المركنة. إن هبوط الضغط وتسرع القلب بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الفينوتيازين والتيوفيللين. وغالباً ما ينجم فرط الحرارة عن فرط جرعة الأدوية ذات التأثيرات المضادة للموسكارين، الساليسيلات أو مقلدات الودي. هبوط الحرارة أكثر احتمالاً أن يحدث بالجرعات السمية للإيثانول ومثبطات الجملة العصبية المركزية الأخرى. يعتبر ازدياد نظم التنفس غالباً ناتج

عن فرط جرعة أول أكسيد الكربون، الساليسيلات وأدوية أخرى تسبب حماض استقلابي أو اختناق خلوي. من المحتمل أن تؤثر الأدوية المفرطة الجرعة التي تثبط القلب على وظائف جميع الأجهزة العضوية التي تعتمد بشكل كبير على الصبيب الدموي، والتي تشمل الدماغ، الكبد والكلية. لاحظ ذلك بأن عود الضغط الشرياني بعد فترة من هبوط الضغط قد يزيد من عود توزع السموم.

C. **سبب الموت عند المرضى المصابين بالتسمم:** إن الأسباب الشائعة للموت من الجرعات المفرطة من الأدوية في الـ USA تعكس مجموعات الأدوية التي غالباً ما تختار لإساءة استعمالها أو من أجل الانتحار. تسبب المنومات المركنة والمخدرات تثبيط تنفسي، سبات، ارتشاف محتويات المعدة يليها سوء الوظائف التنفسية. الأدوية مثل الكوكائين، PCP، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والتيوفيلين تسبب الاختلاجات والتي قد تؤدي للإقياء وارتشاف محتويات المعدة، ويليها تثبيط تنفسي. تسبب مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والغليكوزيدات القلبية اضطرابات نظم قلبية خطيرة كثيرة التواتر ومميتة. قد يحدث هبوط ضغط شديد بأي من هذه الأدوية. قد تسبب بعض السموم أذية مباشرة للكبد والكلية وتشمل الأسيتامينوفين، السموم الفطرية من نوع الـ *Amanita phalloids*، بعض المواد الانشاقية والمعادن الثقيلة. تم مناقشة المعادن في الفصل 58.

تدبير المريض المصاب بالتسمم:

يتألف تدبير المريض المصاب بالتسمم من المحافظة على الوظائف الحيوية، تحديد المادة السامة، إجراءات إزالة المادة السامة، تعزيز الإطراح، وفي بعض الأحيان استعمال ترياقات نوعية.

A. **الوظائف الحيوية:** تعتبر المحافظة على الوظائف الحيوية من المظاهر العلاجية الأكثر أهمية، حسب نظام ABCDs. إن أكثر وظيفة حيوية تتعرض للخطر أو القصور هي الوظيفة التنفسية. لذلك يجب أولاً التأكد من فتح الطرق التنفسية وحمايتها (يشار إليها بالـ A) وتأمين تهوية كافية (B بدل على التنفس). يجب تقييم الدوران (C) ويدعم عند الحاجة. ويقيم النظم القلبي وفي حال وجود رجفان بطني يجب إصلاحه في الحال. يجب أن يقاس الضغط الشرياني ولكن نادراً ما يحتاج إلى إصلاح مباشر ما عدا في الحالات النزفية الرضية. بسبب خطورة حدوث أذية دماغية ناجمة عن هبوط السكر فإن إعطاء الدكستروز 50٪ وريدياً (D) يجب أن يتم عند المرضى المصابين بالسبات مباشرة بعد سحب الدم للفحوص المخبرية وقبل الحصول على النتائج المخبرية. بشكل مشابه يجب إعطاء التيامين للوقاية من متلازمة وريتكة عند المرضى المشتبه بهم بالكحولية أو سوء التغذية. عند مرضى الذين لديهم علامات تثبيط تنفسي أو تثبيط عصبي مركزي قد يوصف الـ naloxone وريدياً لمعاكسة التأثيرات السمية المحتملة بالمسكنات الأفيونية بفرط الجرعة.

B. **تحديد المواد السامة:** تسبب العديد من المواد السامة متلازمة مميزة من التغيرات السريرية والمخبرية. يلخص الجدول 59-1 المتلازمات السمية التي تحدثها المجموعات الدوائية الرئيسة والتدابير الرئيسة المطلوبة. الميزات السمية لبعض المواد المختارة مدونة في الجدول 59-2. عندما لا يتم مباشرة فحص وتحديد العامل السمي المسؤول عن حالة التسمم، يجب على الطبيب على يعتمد على وسائل غير مباشرة لتحديد نوع السم والتطور العلاجي. بالإضافة إلى القصة والفحص السريري الفيزيائي، فإن بعض الفحوص المخبرية قد تكون مفيدة. بعض السموم يمكن تحديدها مباشرة في الدم والبول، خاصة عندما تكون هناك معلومات من القصة المرضية تساعد في تضيق البحث. وفي حالة أكثر شيوعاً (مريض مصاب بالصدمة غير قادر على إعطاء القصة المرضية)، اختبارات عامة من أجل إعاضة الشوارد والمكافئات الحلولية في الدم (Osmolargap,anongap) قد تكون مفيدة. قد يمكن تحديد بعض السموم أو توقعها بشدة بناءً على الموجودات الشعاعية أو التخطيطية القلبية.

1. **Osmolargap:** الاختلاف الحلولي بين الحلولية المقاسة (المقاسة بطريقة الـ Freezing point depression) والحلولية المتوقعة

Gap = Osm (المقاسة) − [(2 × Na^+) [مثك/ل]) + (غلوكوز [ملغ/دل] ÷ 18) + (**BUN** [ملغ/دل] ÷3)]

هذا الاختلاف عادة يكون صفر. ينتج الاختلاف الهام بالتراكيز المصلية العالية من المواد السامة ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الإيثانول، ميثانول وإيتلين غليكول.

جدول 59-1: المتلازمات السمية الناجمة عن المجموعات الدوائية الرئيسية.

المجموعة الدوائية	الملامح السريرية	التداخلات الرئيسية
الأدوية المضادة للموسكارين أتروبين وبعض مضادات الكآبة ومضادات الهيستامين وعشبة jimsonweed. إلخ	هذيان، إهلاسات، اختلاجات، سبات، تسرع قلب ارتفاع ضغط شرياني، توسع حدقة، خفوت أصوات الأمعاء	السيطرة على ارتفاع الحرارة، قد يفيد Physostigmine، ولكن ليس من أجل فرط جرعة مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة
الأدوية المقلدة للكولين Organophosphate. carbamate مثبطات كولين استراز	قلق، إثارة، اختلاجات، سبات، بطء قلبي، حدقة دبوسية إلعاب، تعرق، فرط حركية الأمعاء، تحزمات عضلية ثم شلل	دعم التنفس، المعالجة بالأتروبين وال Pralidoxime. إزالة السم
الأفيونات (المورفين، ميتادون إلخ)	نعاس، تركين، سبات، بطء قلبي، هبوط ضغط، فرط تهوية حدقة دبوسية، جلد بارد، نقص أصوات الأمعاء، رخاوة عضلية	تأمين طريق هوائي ودعم التنفس إعطاء ال naloxone عند الحاجة
الساليسيلات	تخليط، نعاس، سبات، اختلاجات، فرط تهوية، فرط حرارة تجفاف، نقص بوتاسيوم، اختلاف شاردي، حماض استقلابي	تصحيح الاحمضاض والسوائل والشوارد. إدرار قلوي أو تحال دموي يساعد على الإطراح
المنومات - المركنة (الباربيتورات، البنزوديازيبينات، إيثانول)	عدم تثبيط بدني، ثم فيما بعد نعاس، حثل، سبات، رأرأة شائعة نقص المقوية العضلية، هبوط الحرارة. حدقة صغيرة، هبوط ضغط ونقص أصوات الأمعاء في الجرعات المفرطة بشدة	تامين طريق هوائي ودعم تنفسي. تفادي فرط تحميل السوائل استعمل ال Flumazenil في حال فرط جرعة البنزوديازيبينات
المنبهات (الأمفيتامين، الكوكائين، فينسيكليدين)	إثارة وهياج، قلق، اختلاجات، ارتفاع ضغط شرياني، تسرع قلب اضطراب نظم قلبي، توسع حدقة رأرأة عمودية وأفقية بال PCP. جلدا دافء وتعرق، فرط حرارة، ازدياد المقوية العضلية وربما رخاوة عضلية	السيطرة على الاختلاجات وارتفاع الضغط الدموي وفرط الحرارة
مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة	تأثيرات مضادة للموسكارين (انظر أعلاه). 3C: سبات واختلاجات السيطرة على الاختلاجات، تصحيح الاحمضاض والسمية. القلبية. وسمية قلبية (تطاول QRS، اضطراب نظم وهبوط ضغط دموي)	بالتهوية والبيكربونات. السيطرة على فرط الحرارة

2. **Anion gap:** هو الاختلاف بين مجموع الشاردتين موجبتين أساسيتين، صوديوم وبوتاسيوم. ومجموع شاردتين سلبيتين أساسيتين، الكلور والبيكربونات:

$$(Cl^{-} + HCO_3^{-}) - (K^{+} + Na^{+}) = Gap$$

هذا الاختلاف يعادل عادة 12-16 مثك/ل. قد تزداد بشكل هام في الحماض الكيتوني السكري، قصور الكلية، الأدوية المحرضة على الحماض الاستقلابي. من الأدوية التي تسبب حماض استقلابي الإيثانول، ايتيلين غليكول، ايزونيازيد، الميثانول، الفينلزين، ساليسيلات، فبرابامیل وtranylcypromine.

3. **بوتاسيوم المصل:** تعتمد الوظيفة العضلية القلبية بشكل كبير على مستوى بوتاسيوم المصل. تشمل الأدوية التي تسبب فرط بوتاسيوم الدم: حاصرات بيتا الأدرنرجية، الديجتال (الجرعات الانتحارية). الفلوريد، والليثيوم. وتشمل الأدوية التي تترافق مع نقص البوتاسيوم: الباريوم، مقلدات بيتا الأدرنرجية، والميتل اكزانتين وغالبية المدرات والتولوين.

C. **إزالة التسمم (التلوث):** تتألف من نزع أو إزالة السم غير الممتص من جسم المريض. في حال تناول المريض لسموم غير مسححة، يلجأ إلى تحريض الإقياء بإعطاء شراب **عرق الذهب** إذا كان المريض واعياً. (*خلاصة سائل عرق الذهب* يجب أن لا يستعمل كونه يحتوي على مكورات سامة للقلب). المريض غير الواعي، فإن تحريض الإقياء قد يؤدي استنشاق رئوي فيجب تفادي ذلك. **غسيل المعدة** باستعمال أنبوب كبير قد يستعمل لإزالة الأدوية غير المسححة من المعدة لدى المريض المسبوت مع المحافظة على الطريق الهوائي باستعمال أنبوب رغامي. المسححات (Corrosives) (الحموض والأسس القوية) قد تسبب أذية مريئية شديدة من خلال

جدول 59-2: المظاهر السمية لبعض العوامل.

العامل	المظاهر السمية
Acetaminophen	قمة، غثيان، إقياء، يرقان متأخر، قصور كبدي وكلوي
مضاد التجمد (إيتلين غليكول)	قصور كلوي، بلورات في البول، اختلاف شاردي وحلولي، بدء تهيج عصبي مركزي، فحص الرؤيا طبيعي
الوشيقيات Botulisin	عسرة بلع، عسرة كلام، استرخاء، وشلل العضلات العينية، وهن ضعف عضلي، فترة الحضانة 12-36 ساعة
أول أكسيد الكربون	سبات، حماض استقلابي، اعتلال شبكية نزفي
السيانيد	رائحة لوزية مرة لاذعة، اختلاجات، شذوذ في تخطيط القلب الكهربائي
البنزين	رائحة مميزة، سعال، ارتشاحات رئوية
الحديد	إسهال مدمى، سبات، مادة ظليلة على الأشعة (تشاهد على الصورة الشعاعية)، ارتفاع الكريات البيض، فرط سكر الدم
الرصاص	ألم بطني، ارتفاع ضغط شرياني، اختلاجات، ضعف عضلي، طعم معدني، قمة، اعتلال دماغي، اعتلال عصبي حركي متأخر، تبدلات في وظيفة الكلوية والتناسلية
LSD	إهلاسات، توسع حدقة، ارتفاع ضغط شرياني
الزئبق	قصور كلية حاد، رجفان، إلعاب، التهاب لثة، التهاب كولون، تهيج (نوب بكاء، سلوك تهيجي) متلازمة نفروزية
الفطـــور (نـــوع Amanita phalloides)	إقياء وغثيان شديد بعد 8 ساعات من تناولها، قصور كبدي وكلوي متأخر
الباركوت Paraquat	حرق في البليوم الفمي، صداع، إقياء، تليف رئوي متأخر وموت
الفينسكليدين (PCP)	سبات والعينين مفتوحة، رأرأة عمودية وأفقية، شذوذ سمعي حاد
النباتـات (عائلـة البيلادونـا وjimson weed)	إهلاسات، توسع حدقة، اختلاجات (تحتوي هذه النباتات على قلويدات شبيهة بالأتروبين)
الدفلى والقمعية الأرجوانية Oleander afoxglove	انسمام بالديجيتال
بازلاء سبحة	اضطراب هضمي متأخر، اختلاجات، فقر دم انحلالي، موت

تحريض الإقياء ويجب تمديدها (وليس تعديلها) في المعدة. الفحم الفعال activated charcoal يعطى عن طريق الفم أو بواسطة أنبوب معدي وقد يكون شديد الفعالية في امتصاص أي بقايا دوائية. يمكن إزالة العديد من السموم باستعمال الفحم الفعال مثل الانسمام بالأميتريتالين، الباربيتورات، الكاربامازين، الفليكوزيدات الديجيتالية، فينسيكليدين، بروبوكسي فين، تيوفيللين، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة وحمض الفالبروات. في حال التعرض الموضعي (المبيدات الحشرية، والمذيبات) يجب إزالة الملابس وغسل الجلد لإزالة أي مادة كيميائية متبقية. يجب على الطاقم الطبي أن يكون حذراً بأن لا يلوث نفسه خلال هذه الإجراءات.

D. **تعزيز الإطراح:** يمكن تعزيز الإطراح لعدد من السموم والتي تشمل تغيير pH البول لتسريع إطراح الحموض أو الأسس الضعيفة. مثال ذلك، يعتبر الإدرار القلوي فعّال في الانسمام الناجم عن الفلوريد، الإيزونيازيد، الفلوروكينولونات، الفينوباربيتال، والساليسيلات. قد يفيد تحميض البول في الانسمام الناجم عن الأسس الضعيفة والتي تشمل الأمفيتامينات، النيكوتين والفينسيكليدين، ولكن يجب تفادي التحميض في حال قصور الكلية والرخاوة العضلية. يعزز التحال الدموي وتصفية الدم بالامتصاص بتحريره على أعمدة الفحم الفعال خارج الجسم (Homoperfusion) إطراح العديد من المركبات السامة مثل الأسيتامينوفين، ايتيلين غليكول، الفورم ألديهيد، الليثيوم الميثانول، بروكائين أميد، الكينيدين، ساليسيلات، والتيوفيللين. قد تقص الملينات مثل السوربيتول 70٪ من الامتصاص وتسرع من إطراح السموم من السبيل الهضمي.

E. **الترياقات:** تتوفر ترياقات نوعية لبعض أنواع من السموم (الجدول 59-3). يجب الأخذ بالاعتبار بأن مدة تأثير غالبية الترياقات أقصر من المادة السامة لذلك قد يحتاج أن يعطى الترياق بشكل متكرر. لقد تم مناقشة استعمال المواد الخالبة للتسمم بالمعادن في الفصل 58.

جدول 59-3: ترياقات نوعية.

الترياق	السموم
Acetylcysteine	الأسيتامينوفين، يفضل إعطاؤه خلال 8–10 ساعات من فرط الجرعة
Atropine	مثبطات كولين استراز
Bicarbonate Na	الأدوية المثبطة للغشاء السامة للقلب (مثل الكينيدين، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة)
Deferoxamin (Desferal)	أملاح الحديد
Digibind (ترياقات Fab النوعية للديجوكسين)	الديجوكسين والغليكوزيدات القلبية المشابهة
Esmolol	الكافئين، تيوفيللين، ميتابروترنول
Ethanol	الميثانول، ايتيلين غليكول (رخص استعمال الـ fomepizole الآن لمعالجة التسمم بالايتيلين غليكول)
Flumazenil	بنزوديازيبينات، Zolpidem
Glucagon	حاصرات مستقبلات بيتا
EDTA Etedate	الرصاص
Dimercaprol	الرصاص، الذهب، الزرنيخ
Penicillamine	النحاس، الرصاص، الزرنيخ، الذهب
Naloxane (Narcan)	المسكنات الأفيونية
Oxygen	أول أكسيد الكربون
Physostigmine	حاصرات المستقبلات الموسكارينية، ليست من أجل ثلاثية الحلقة
Fralidoxime (Z- PAM)	مثبطات الكولين استراز الفوسفورية العضوية

مهارة حفظية: الانسمام بالسيانيد

(انظر الفصل 11 و12)

يشكل السيانيد مركب ثابت مع شاردة الحديد لأنزيمات السيتوكروم أكسيداز، يثبط التنفس الخلوي. ما هي العلاقة بين تدبير التسمم بالسيانيد وأدوية الأميل نتريت ونتروبروسايد؟ جواب *المهارة الحفظية تظهر في آخر هذا الفصل.*

F. لدغة الأفعى: الأفعى الجرسية هي من أكثر الأفاعي خطورة في الـ USA. على الرغم من أن لدغات الأفاعي شائعة (عدة آلاف في السنة في الـ USA)، ولكن الانسمام الشديد نادر.

1. التأثيرات: يحتوي سم الأفعى على عدد كبير من الأنزيمات والسموم النسيجية. التأثيرات السمية الأكثر شيوعاً تشمل التنخر النسيجي الموضعي، أذية وعائية، خثار دموي، وتأذي عصبي.
2. المعالجة: لقد أثبت ذلك أن العلاجات الشعبية مثل الشق والمص، وضع عبوات الثلج، ووضع العصبات (عكرية) هي أكثر خطورة مما هي مفيدة. إن المعالجة الأكثر أهمية قبل الوصول للمشفى هي الإقلال من الجزء المصاب باللدغ وذلك لتحديد انتشار السم في الأنسجة. تتألف المعالجة الفعالة من إعطاء الجرعة الكافية من مضاد سم الأفعى. وبما أن مضاد السم محضر من الحصان، فإن داء المصل غالباً ما يصاب به المريض وقد يحتاج لمعالجة.

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بأجوبة ومتممات للعبارة. اختر جواباً واحداً أو متمم للعبارة بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-2: تناول مريض جرعة مفرطة من الأسبرين سببت له حماض استقلابي. تراكيز الشوارد المصلية لديه: Na^+ = 147 مثك/ل. K^+ = 100 مثك/ل، $HCO3^-$ = 15 مثك/ليتر.

1. الاختلاف الشاردي عند هذا المريض
   (A) لا يمكن حسابه من البيانات المعطاة
   (B) لم يتبدل عن الطبيعي
   (C) ازداد فوق الطبيعي
   (D) تناقص عن الطبيعي
   (E) عكوس

2. أي من العوامل التالية يمكن أن تزيد من الاختلاف الشاردي؟
   (A) محلول مضاد للتجمد
   (B) أقراص الحديد
   (C) Phenelzine
   (D) Verapamil
   (E) جميع ما ذكر

3. أي من الأدوية التالية أو السموم أقل احتمالاً أن تسبب ازدياد حرارة الجسم بفرط جرعتها؟
   (A) Amphetamine
   (B) Aspirin
   (C) Heroin
   (D) Jimsonweed
   (E) Phencydidine

4. أحضر مريض إلى غرفة الإسعاف يعاني من غثيان، إقياء، ألم بطني، لديه ضعف عضلي متطور من الرأس والعنق نحو الأسفل. المريض لديه صعوبة في الكلام وارتخاء وشلل العضلات العينية. السبب الشائع لهذه الأعراض هو:
   (A) تناول ال Paraquat بشكل عارض
   (B) جرعة مفرطة من الفينوباربيتال
   (C) ازدياد استهلاك الإيثانول
   (D) تسمم طعامي
   (E) الانسمام بمركبات الفوسفور العضوية

5. أي من التالي أقل احتمالاً أن يسبب اختلاف شاردي عند يؤخذ كجرعة مفرطة؟
   (A) Digoxin
   (B) Ethanol
   (C) Ehylene glycol
   (D) Isopropanol
   (E) Methanol

6. مريض مصاب بقصور قلب احتقاني تناول بشكل عارض جرعة مفرطة من الديجوكسين. كان التركيز الدموي للدواء أكثر بثمان مرات من العتبة السمية. القياسات الحركية الفارماكولوجية للديجوكسين كالتالي: التصفية 7 ل/ساعة، نصف العمر الإطراحي 56 ساعة. إذا لم تتخذ الإجراءات لإزالة السمية لدى هذا المريض، فالزمن اللازم حتى يصل الديجوكسين إلى مستوى الأمان سوف يكون:
   (A) 3.5 يوم
   (B) 7 أيام
   (C) 14 يوم
   (D) 28 يوم
   (E) 56 يوم

7. فيما يتعلق بلدغ الأفعى:
   (A) غالباً ما يترافق لدغ الأفعى الجرسية مع أذية نسيجية هامة
   (B) يجب أن يعالج لدغ الأفعى في الحقل بالشق والمص ووضع مكربة قبل نقل الضحية
   (C) إن التظاهرة الأكثر شيوعاً للسموم الخطيرة هي الاختلاجات
   (D) عندما يصل المريض المصاب بالتسمم الخطر للمشفى فإن العلاج الأكثر فعالية يكون بإعطاء مضاد لسم الأفعى مباشرة.
   (E) جميع ما ذكر صحيحاً

العبارات 8-9: أحضر مريض للإسعاف متناولاً جرعة مفرطة (بكميات غير معروفة) من التيوفيللين بطيء التحرر عن طريق الفم منذ ساعتين. لديه اضطراب هضمي، ولديه فرط منعكسات وهبوط ضغط شرياني.

8. فيما يتعلق بتدبير هذا المريض، أي من التداخلات أقل احتمالاً أن تستخدم؟

(A) الفحم الفعال فموياً
(B) تنقية الدم (Hemoperfusion)
(C) إعطاء محلول ملحي طبيعي
(D) خلاصة عرق الذهب
(E) رحض الأمعاء الكلي

9. تم قياس مستوى التيوفيللين البلاسمي مباشرة لمريض بعد قبوله بالمشفى فكان 80 ملغ/ل. إذا كانت الجاهزية الحيوية للتيوفيللين 89٪، التصفية 50 مل/دقيقة، حجم التوزع 35 ليتر، ونصف عمره الإطراحي 7.5 ساعة، فقد كان المقدار الذي تناوله على الأقل:

(A) 0.3 غرام
(B) 0.6 غرام
(C) 1.6 غرام
(D) 2.8 غرام
(E) 8.0 غرام

10. تترافق السموم بشكل صحيح مع تأثيراتها التي تشمل:
(A) جميع الآتي
(B) أول أكسيد الكربون: كاربوكسي هيموغلوبينما
(C) السيانيد: تعطيل السيتوكروم أكسيداز
(D) الباركوت: الميتهيموغلوبينما
(E) نترات الصوديوم: ميثيموغلوبينما

توجيهات العبارات (11-16): تتألف الأسئلة المتصالبة في هذا القسم من قائمة من الخيارات ذات الأحرف وتتبع بالعديد من العبارات المرقمة. لكل عبارة مرقمة اختر واحد فقط من الخيارات حيث يكون أقرب ما يمكن إليها. كل خيار يمكن اختياره مرة واحدة، أكثر من مرة، أو لا يتم اختياره.

(A) Acetaminophen
(B) Acetysalicylic acid
(C) Benzene
(D) Carbon Monoxide
(E) Heroin
(F) Hydrogen sulfide
(G) Iron
(H) Lead
(I) Methanol
(J) Physostigmine
(K) Na cyanide
(L) Theophylline
(M) Triazolam

11. الترياق المفضل لفرط جرعة هذه المادة هو الأتروبين.
12. الدواء الأكثر احتمالاً أن يحتاج له في فرط الجرعة الدوائية لهذه المادة هو مضاد الاختلاج، حاصرات بيتا ملاءمة في حال وجود اضطراب نظم قلبي.
13. يجب وصف الأستيل سيتيئين للمريض في حال فرط جرعة الدواء.
14. من الأفضل أن يتم تدبير تناول هذه المادة الكيميائية بإعطاء الإيثانول وريدياً.
15. يجب عدم استعمال المادة في حال فرط جرعة مضاد الكآبة ثلاثية الحلقة، وعلى الرغم من معاكستها العديد من الأعراض المضادة للكولين التي تحدث.
16. سوف يعاكس الـ Flumazenil وريدياً التأثيرات الناجمة عن فرط الجرعة الدوائية.

الأجوبة:

1. الاختلاف الشاردي يحسب بطرح الشوارد السلبية المقاسة في المصل (بيكربونات والكلور) من الشوارد الإيجابية (بوتاسيوم وصوديوم). ينجم ازدياد الاختلاف الشاردي فوق الطبيعي عن وجود شوارد سلبية غير مقاسة مرافقة للاحمضاض. الاختلاف في هذه الحالة (38 مثك/ل) يكون جيداً من زيادة الاختلاف الطبيعي (12-16 مثك/ ليتر). الجواب (C).
2. تناول إيتلين غليكول (مضاد التجميد)، أقراص الحديد، مثبطات المونو أمينواكسيداز التي تستعمل في الاضطراب الاكتئابي (مثل Phenelzine) أو الفيراباميل قد تسبب احمضاض استقلابي مع ازدياد الاختلاف الشاردي. الجواب (E).
3. الأسبرين، مقلدات الودي، العوامل ذات التأثير الحاصر للموسكارين والأدوية التي تصلب العضلات أو تسبب الاختلاجات يمكن لهذه المواد جميعها أن تسبب فرط الحرارة بجرعاتها السمية. يكون هبوط الحرارة نموذجياً لحالات فرط جرعة الأفيونات والمنومات المركنة. الجواب (C).

4. الطعام الملوث بالوشيقيات (كلودستروم الوشيقية) قد يؤدي شلل تصاعدي متناظر ينجم عنه قصور تنفسي. المريض بدئياً يكون منتبه ولكنه يعاني من عسرة الكلام وعسرة بلع. ارتخاء وشلل العضلات العينية من ميزات هذه الأعراض. الجواب (E).
5. الديجوكسين مميت بالمستويات التي تكون منخفضة جداً لتكشف بالاختلاف الشاردي. هذه الطريقة تفيد فقط في السموم ذات المواد قليلة الفعالية وذات وزن جزيئي منخفض مثل المانيتول، وإيتيل غليكول. الجواب (A).
6. الوقت المقرر المطلوب للدواء أو السم ربما يكون ذو قيمة في تدبير المريض المتسمم. إذا لم تتخذ الإجراءات التي تسرع من الإطراح الدوائي للديجوكسين لدى هذا المريض، فالزمن اللازم للوصول لمستوى بلازمي آمن للدواء (12.5٪ من المستوى المقاس) وهو ثلاثة أنصاف أعمار حيوية. أو حوالي سبعة أيام. الجواب (B).
7. فقط حوالي 20٪ من لدغات الأفاعي الجرسية تسبب تسمم هام. إن الشق والمص تطبيق المركبة هي عادة أكثر أذى من فائدتها. وضع مكعبات الثلج مضاد للاستطباب. تسبب السموم الحادة الخطيرة أذية نسيجية موضعية. إن مضاد سم الأفعى هو الأكثر فعالية في علاج السم الشديد. الجواب (D).
8. إن الفحم الفعال ينقص امتصاص التيوفيللين بشكل فعال من السبيل الهضمي، ورحض الأمعاء الكلي يكون مفيداً خاصة لإزالة السم للمستحضرات الدوائية بطيئة التحرر. يعالج غالباً هبوط الضغط الدموي بتسريب المحلول الملحي. على الرغم من أنه قد يحتاج للفازورسين والمقبضات الوعائية. ينقص المستوى الدموي للتيوفيللين بالتحال الدم أو بتنقية الدموي بالفحم الفعال. تحتوي خلاصة عرق الذهب السائلة على قلويدات سامة للقلب ويجب عدم استعمالها مطلقاً كمحرض على إحداث الإقياء. الجواب (D).
9. إن تقدير كمية الدواء أو السم المتناول قد يكون ذو قيمة في تدبير المريض المصاب بالتسمم. تطبيق مبادئ الحرائك السمية، التقدير التقريبي للجرعة المأخوذة من التيوفيللين يمكن أن يتم من خلال ضرب المستوى البلاسمي الأعظمي للدواء (80 مغ/ل) بحجم التوزع (35 ليتر) فيعطى 2800 ملغ او 2.8 غ. ولكن بسبب أن ربع النصف الحيوي قد مضى منذ تناول الدواء، فالمقدار المطروح منذ ذلك سوف يكون نوعاً ما قليلاً. الجواب (D).
10. جميعها صحيحة. الجواب (A).
11. الأتروبين هو الترياق الرئيسي لمعالجة التسمم الناجم عن مثبطات كولين استراز والتي تشمل الـ Carbamate (مثل Physostigmine) والمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية (مثل malathion). قد يوصف الـ Pralidoxine لإحداث تعطيل أنزيمي في التسمم الناجم عن المبيد الحشري. الجواب (J).
12. إن الاختلاجات هي التأثير السمي الخطير الأهم. غالباً ما يستجيب التأثير السمي القلبي الوعائي للتيوفيللين (مثل اضطراب النظم) بإعطاء حاصرات بيتا. الجواب (L).
13. إن السمية الكبدية الناجمة عن فرط جرعة الأستيامينوفين (أكثر احتمالاً عند المرضى الكحوليين) تنجم عن تشكل مستقلب سمي. إن الإعطاء المبكر للـ acetylcystein يمكن أن يقي من ذلك. الجواب (A).
14. يتنافس الإيثانول مع الايثانول على أنزيم الكحول ديهيدروجيناز، مانعة إياه من التحول إلى مركبات الفور ألدهيد والفورميك أشد السمية. الجواب (I).
15. تشمل فرط جرعة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة حدوث سمية قلبية، اختلاجات، وأعراض حصار المستقبلات الموسكارينية. الترياق المستخدم لمعالجة السمية القلبية الشبيهة بالكينيدين المحدثة بمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة هو بيكربونات الصوديوم. على الرغم من أن الفوسفوستغمين فعالاً في معاكسة الأعراض الكولينرجية، فهو يفاقم تثبيط النقل القلبي وقد يسبب اختلاجات. الجواب (J).
16. يزيح الـ Fiumazenil البنزوديازيبينات من مواقع الارتباط على مستقبل الـ GABA ـ لمركب ذو الجزيئة الكبيرة القناة الكلور الشاردية في الأغشية العصبية. الجواب (M).

جواب المهارة الحفظية: التسمم بالسيانيد
(انظر الفصل 11 و12)

يتواجد السيانيد في الأميل نتريت، نترات الصوديوم، ثيوسلفات الصوديوم. تحول النترات الهيموغلوبين إلى ميثهيموغلوبين. يمتلك ترياق السيانيد ألفة عالية تجاه شاردة السيانيد (فيشكل سياميثهيموغلوبين) أكثر من أنزيم السيتوكروم أكسيداز. وبالتالي فالمعالجة بالثيوسلفات الصوديوم ينجم عنها تشكل الميثهيموغلوبين وشوارد الثيوسيانيت.

قد ينجم التسمم عن الاستعمال المطول للنتروبروسايد نتيجة تحرر السيانيد ومن ثم تحوله إلى شوارد الثيوسيانيت.

الجزء X : مواضيع خاصة

60 الأدوية المستعملة في اضطرابات السبيل الهضمي

الأهداف

أن تكون قادراً على:

- تدوين خمسة مجموعات دوائية مختلفة تستعمل في معالجة القرحة الهضمية وتصف آلية تأثيرها.
- تدوين أربع أدوية تستعمل في الوقاية من الإقياء المحرضة بالعلاج الكيميائي.
- تدوين ثلاثة أدوية ملينة ووصف آلية تأثيرها.
- تدوين دوائين من مضادات الإسهال الأكثر أهمية.
- تدوين دوائين يستعملان في الوقاية وفي إنقاص تشكل الحصيات الصفراوية.

المفاهيم

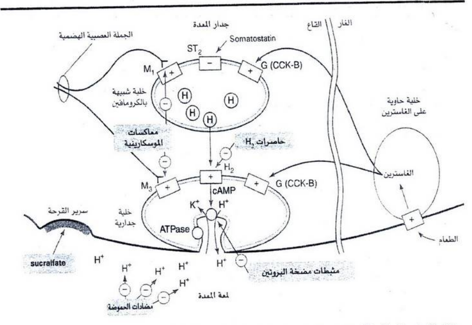
يمتلك السبيل المعدي المعوي العديد من الوظائف: الهضم، الإطراح، إفراز غدي داخلي صماوي، إفراز خارجي. إلخ. تعتبر هذه الوظائف مواقع مستهدفة للعديد من الأدوية، وإن العديد من الأدوية المستخدمة في معالجة الأمراض الهضمية قد تم مناقشتها في الفصول الأولى من هذا الكتاب. وهناك أدوية أخرى لم يتم ذكرها سابقاً، وهذه الأدوية سوف يتم مناقشتها في هذا الفصل.

A. **الأدوية المستعملة في الداء الحمضي. الهضمي:** يعتبر التقرح والتسحج البطاني في السبيل الهضمي من الأمراض الشائعة، والعديد من المجموعات الدوائية تستعمل في معالجة هذه الأمراض قد تم ذكرها سابقاً (حاصرات H_2 [فصل 16]، الأدوية المضادة للموسكارين [فصل 8]، والـ misoprostol [فصل 18]. تشمل الأدوية الأخرى التي تستعمل في معالجة القرحة الهضمية مضادات الحموضة. سكرالفات، مثبطات مضخة البروتون والصادات الحيوية. يلخص الشكل 60-1 تأثيرات هذه الأدوية.

1. **مضادات الحموضة:** عبارة عن عوامل فيزيائية تتفاعل مع البروتونات في لمة الجهاز الهضمي. بعض مضادات الحموضة (الحاوية على الألمنيوم) قد تنبه الوظائف الواقية لمخاطية المعدة. تنقص مضادات الحموضة بشكل فعال من نسبة عود القرحات الهضمية عندما تستعمل بشكل روتيني بجرعات كبيرة حيث ترفع من pH الوسط المعدي بشكل هام.

تختلف مضادات الحموضة بشكل رئيسي بنسبة امتصاصها وتأثيراتها على قوام البراز. تعتبر ماءات المغنزيوم وماءات الألمنيوم أكثر مضادات الحموضة الشائعة الاستعمال في الـ USA. لا تمتص هذه الأسس الضعيفة بشكل هام من الأمعاء. تمتلك ماءات المغنزيوم تأثير ملين قوي، بينما تمتلك ماءات الألمنيوم تأثير قابض. تتواجد هذه الأدوية على شكل منتجات تحوي في تركيبها عناصر وحيدة أو عدة عناصر مشاركة. تعتبر أيضاً مركبات كربونات الكالسيوم وبيكربونات الصوديوم أسس ضعيفة، ولكنها قد تسبب تأثيرات جهازية، لذلك تعتبر أملاح الكالسيوم والبيكربونات أقل مضادات الحموضة شيوعاً.

2. **Sucralfate:** هو عبارة عن ملح سلفات سكاروز الألمنيوم، صغير الجزيئة ضعيف الانحلال، يتبلمر في الوسط الحمضي المعدي ثم يرتبط بالنسيج المتأذي ويشكل غطاء واقي للقرحة. يسرع هذا الدواء من شفاء القرحات الهضمية وينقص من نسبة النكس. ولكن يجب أن يؤخذ أربع مرات يومياً. وهو ضئيل الانحلال جداً لذلك فهو لا يمتلك تأثيرات جهازية هامة عندما يعطى عن طريق الفم وبالتالي فهو ذو سمية قليلة جداً.



شكل 60-1: مواقع تأثير الأدوية المستعملة في القرحة الهضمية. لم يظهر موقع تأثير الميزوبروستول، ويعتقد بأنه ينقص إفراز الحمض ويزيد من عوامل الدفاع مثل المخاط والبيكربونات.

3. **مثبطات مضخة البروتون:** يعتبر الـ **Omeprazole** الدواء الرئيسي في هذه المجموعة حيث يثبط مضخة البروتون في الخلايا الجدارية المعدية. تتوضع مضخة H^+/K^+ATPase في الغشاء اللمعي للخلايا الجدارية. ترتبط بها مثبطات المضخة بشكل غير عكوس. تفيد مثبطات مضخة البروتون بشكل خاص في معالجة متلازمة زولينجر اليسون (عادة ما تترافق مع ورم مفرز للغاسترين)، وفي معالجة القلس المعدي المريئي (GERD)، وكذلك معالجة الحالات التي لم تبدي فيها حاصرات H_2 نتائج مقنعة جيدة. من الأدوية الأخرى في هذه المجموعة أيضاً الـ Lansoprazole وRabeprazole. ينجم عن المعالجة المزمنة بمثبطات مضخة البروتون فرط غاسترين الدم. عند الجرذان، تسبب الجرعات التالية أورام الكارسينوئيد، ولكن عند الإنسان لم يثبت حدوث أورام إضافة لأن سميتها قليلة جداً.
4. **الصادات:** تترافق القرحات الهضمية المحدثة بمضادات الالتهاب غير الستروئيدية الناكسة بخمج مزمن بالملويات، واستئصال هذه المتعضيات ينقص بشكل كبير من نسبة نكس القرحة عند هؤلاء المرضى. يتألف النظام العلاجي المختار لمعالجة هذه الحالة من إعطاء مثبط مضخة البروتون إضافة للبزموت (Pepto-Bismol). تتراسيكلين والميترونيدازول أو أن يضاف برنامج علاجي مؤلف من الأموكسيلين والكلاريترومیسن.

B. الأدوية المنشطة لحركية الأنبوب الهضمي العلوي: قد تتأذى الأعصاب الحشوية لأسباب مثل الداء السكري وأمراض أخرى، مما يؤدي لنقص حركية المري والمعدة وبالتالي حدوث شلل معدي. الذي يترافق بدورة بنقص إفراغ المعدة وغثيان وتطبل شديد. **Metoclopramide** و**cisapride** قادران على تنبيه حركية المعدة المصابة بالشلل (خذل). قد يؤثر الميتوكلوبراميد عن طريق الأستيل كولين وكمعاكس لمستقبلات الدوبامين على مستوى الجملة العصبية المعوية (ENS). Cisaprrde: يعمل كمقلد لمستقبلات السيروتونين 5HT4 في الـ ENS. وتعتبر أفعال الميتكلوبراميد مفيدة في الوقاية من الإقياءات التالية للتخدير الجراحي والأدوية الكيميائية المضادة للسرطان. تشمل التأثيرات الجانبية للميتوكلوبراميد تأثيرات باركنسونية وخارج هرمية. بينما يترافق الـ Cisapride بتطاول مسافة QT واضطراب نظم مميت ولهذا السبب فإن الـ Cisapride متوفر فقط للاستعمالات المحدودة.

C. **الأدوية المضادة للإقياء:** هناك العديد من الأدوية التي تفيد في الوقاية والعلاج من الإقياء، خاصة الإقياءات المحرضة بالأدوية الكيميائية المضادة للأورام. إضافة **للميتوكلوبراميد** هناك أدوية أخرى مفيدة تشمل: **ديكساميتازون**، بعض **مضادات الهيستامين H_1**، العديد من **مركبات الفينوتيازين**، **مثبطات 5HT3**، وال **dronabinol** (هو العنصر الفعال في الماريجوانا). تعتبر مثبطات 5HT3 (**granisetron, ondansetrone** و**dolasetron**) ذات فائدة كبيرة في الوقاية من الغثيان والإقياء بعد التخدير العام وعند المرضى المعالجين بأدوية الأورام.

مهارة حفظية: معاكسات ومقلدات 5HT **(انظر الفصل 16 و30)** **دون مختلف مقلدات ومعاكسات مستقبلات 5HT التي هي قيد الاستعمال. صف التطبيقات السريرية لها.** *أجوبة المهارة الحفظية موجودة في آخر الفصل.*

D. **المعالجة المعيضة لأنزيم البنكرياس:** الإسهال الدهني عبارة عن حالة ينقص فيها الامتصاص مع زيادة إطراح الدسم في البراز، وهذا ينجم عن عدم كفاية الإفراز البنكرياسي لإنزيم الليباز. إن الشذوذ في الامتصاص يمكن أن يخفف بإعطاء الليباز البنكرياسية عن طريق الفم (**pancrelipase**) المستخلص من الخنزير. تتعطل الليباز البنكرياسي عندما تكون pH أقل من 4، لذلك فإنه حتى 90٪ من الجرعة الموصوفة سوف تتخرب بالمعدة، ما لم يتم رفع pH بمضادات الحموضة أو الأدوية التي تنقص إفراز الحمض.

E. **الملينات:** تزيد الملينات من احتمال حركية الأمعاء بعدة آليات منها: تنبيه أو إثارة جدار الأمعاء، تأثير مشكل للكتلة البرازية الذي يعزز من منعكس تقلص الأمعاء، تأثير ملين للبراز القاسي، تأثير مزلق يسهل من مرور البراز عبر المستقيم. يظهر الجدول 60-1 أمثلة عن هذه الأدوية التي تعمل بهذه الآليات.

F. **مضادات الإسهال:** يعتبر الأفيون ومشتقاته أكثر مضادات الإسهال تأثيراً والذي يستعمل منها تلك التي تمتلك تأثيراً أعظمي كمضاد للإسهال وتأثيرات قليلة على الجملة العصبية المركزية. والمركبات الأشيع استعمالاً في هذه المجموعة **diphenoxylate** و**lopramide** ومشابهات الميبريدين التي تمتلك تأثير مسكن ضعيف جداً. **Difenoxin**: هو مستقلب فعال لل Diphenoxylate ومتوفر للاستعمال السريري. تم مشاركة ال Diphenoxylate مع قلويدات مضادة للموسكارين لإنقاص إساءة استعمال الدواء. أعد ال Loperamide كمستحضر لوحده وتم بيعه دون وصفة طبية (OTC).

G. **الأدوية المثبطة للحصيات المرارية:** يمكن تثبيط الحصيات المرارية الصفراوية بالعديد من الأدوية ولكن تأثيراتها ليست مجدية. من هذه المركبات مشتقات الحمض الصفراوي **chenodiol** و**ursodiol**. يبدو أن ال Chenodiol ينقص من إفراز الحموض الصفراوية من الكبد، بينما آلية عمل ال Ursodiol لم تزل غير معروفة.

جدول 60-1: آليات تأثير الأدوية الملينة الرئيسة وبعض الأدوية الملينة

الآلية	أمثلة
المخرشات	زيت الخروع، كاسكارا، السنا
مشكلة لكتلة البراز	بذور القطنة (Psyllium)، مسهلات ملحية (ماءات المغنزيوم)
ملينات الكتلة البرازية	Dioctyl Na sulfosuccinate, (docusate)
مزلقات	الزيت المعدني، الغليسيرين

الأسئلة

توجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو جملة غير تامة في هذا القسم تتبع بالأجوبة ومتممات العبارة في نهاية الفصل. اختر أحد الأجوبة المرقمة أو العبارة المتممة حيث تكون الأفضل في كل حالة:

1. امرأة عمرها 55 عام مصابة بالداء السكري المعتمد على الأنسولين منذ 40 عاماً، تشتكي من تطبل وألم بطني بعد تناول الطعام. يتوافق تقييمها السريري مع الخزل المعدي السكري. فالدواء الأكثر احتمالاً الذي يوصى به هو:

Docusate (A)
Dopamine (B)
Lopramide (C)
Metoclopramide (D)
Sucralfate (E)

2. المريض الذي يجب أن يتناول الـ Verapamil لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني وخناق الصدر، قد أصبح مصاباً بإمساكاً مزمناً، أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر مناسبة كملين؟

Aluminun Hydroxide (A)
Diphenoxylate (B)
Magnesium Hydroxide (C)
Metoclopramide (D)
Mineral oil (E)

3. ابن خالتك يخطط لرحلة لمدة 3 أسابيع عبر البحار وسألك عما يتعلق بإسهال المسافرين. فالدواء المناسب للإسهال غير الإنتاني هو:

Aluminum Hydroxide (A)
Diphenxylate (B)
Magnesium hydroxide (C)
Metoclopramide (D)
Mineral oil (E)

4. أي من الأدوية التالية أو المجموعات الدوائية لا تفيد في الوقاية من الغثيان والإقياء المحرض بالعلاج الكيميائي للسرطان؟

Dexamethasone (A)
Dronabinol (B)
Ketanserin (C)
Ondansetron (D)
Phenothiazines (E)

5. حضر مريض بمتلازمة زولينجر أليسون الناجمة عن ورم معدي. لديه قرحتين نازفتين مع إسهال. الدواء الذي يثبط بشكل غير عكوس مضخة H^+/K^+ATP ase في الخلايا الجدارية المعدية هو:

Cimetidine (A)
Cisapride (B)
Glycopyrollate (C)
Omeprazole (D)
Ondansetron (E)

6. الدواء الذي يترافق بمتلازمة تطاول مسافة QT واضطراب نظم قلبية هو:

Aluminum hydroxide (A)
Cisapride (B)
Granisetron (C)
Lopramide (D)
Metronidazale (E)

7. في طريقك إلى الامتحان بدأت تعاني من شعور الإصابة بهجمة إسهال وشيكة الحدوث. إذا توقفت أمام مخزن الدواء، تستطيع شراء دواء مضاد للإسهال بدون وصفة طبية حتى لو كان ينتمي إلى الأفيونات القوية المسكنة الميبريدين:

Aluminum Hydroxide (A)
Diphenoxylate (B)
Loperamide (C)
Magnesium Hydroxide (D)
Metoclopramide (E)

8. أحد هذه المضادات الحيوية غير مناسب للاستعمال كمعالجة عن طريق القرحة الهضمية الناكسة المترافقة *بالهيلكوباكتر بيللوري*:

Amoxicillin (A)
Clarithromycin (B)

(C) Metronidazole
(D) Tetracycline
(E) Vancomycin

9. تعطى مريضة معالجة كيميائية لمعالجة انتقالات كارسينوما. هددت المريضة بأن توقف المعالجة كونها أصيبت بإقياء وغثيان حاد. أي من الأدوية التالية من غير المحتمل أن تقي من الغثيان والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية؟

(A) Dexamethasone
(B) Dronabinol
(C) Levodopa
(D) Ondansetron
(E) Prochlorperazine

توجيهات: تتألف الأسئلة التصالبية التالية من قائمة من الاحتمالات بالعديد ذات العبارات المرقمة. اختر احتمالاً واحداً لكل عبارة تكون أقرب ما يمكن لها. يمكن اختيار الجواب الواحد لمرة واحدة أو أكثر أو عدم اختياره على الإطلاق.

(A) Aluminum Hydroxide
(B) Castor oil
(C) Cimetidine
(D) Diphenoxylate
(E) Loperamide
(F) Magnesium Hydroxide
(G) Metoclopramide
(H) Mineral oil
(I) Omeprazole
(J) Pancrelipase
(K) Ondansetron
(L) Sucralfate

10. ملين مزلق، ليس مؤثر جداً في حال غياب المقوية المعوية أو نقصانها الشديد.

11. من المفضل معالجة الإسهال الذهني باستعماله.

12. جزئي صغير يتبلمر في الحمض المعدي ويشكل غلاف لسري القرحة، ينجم عنه شفاء سريع وإنقاص للعلامات.

الأجوبة:

1. من الأدوية المدونة، فقط يعتبر الميتوكلوراميد العامل المحرض للحركية، مثل زيادته الحركية الدفعية البدئية في السبيل الهضمي. الجواب (D).

2. الملين الذي ينبه بشكل خفيف الأنبوب الهضمي سوف يكون أكثر مناسبة لمريض يتناول مرخي للعضلات الملساء مثل الفيراباميل. هيدروكسيد المغنزيوم، من خلال حفظه الماء في الأمعاء، يزيد من تشكل الكتلة البرازية وينبه تقلصات متزايدة. الجواب (C).

3. يشكل الـ Diphenoxylate وloperamide الدواءان التقليديان لمعالجة إسهال المسافرين. ويجب وصف الـ Diphenoxylate بوصفة طبية في الـ USA، ولكن يبقى أرخص ثمناً من الـ Loperamide. الجواب (B).

4. Ketanserin هو مثبط لمستقبلات $5HT_2$ (فصل 16) ولا يمتلك فعل مضاد للإقياء. وجميع الأدوية المتبقية المدونة تفيد في الوقاية من الغثيان والإقياء المحدث بالمعالجة الكيميائية. الجواب (C).

5. يثبط الـ Omeprazale وعناصر أخرى من مجموعة "Prazole" بشكل غير عكوس مضخة البروتون. الجواب (D).

6. يسبب الـ Cisapride تطاول ملحوظ في كمون فعل العضلة القلبية وتطاول مسافة QT إذا أعطي مع دواءاً آخر يثبط استقلابه (مثل الأريثروميسين، كيتوكونازول). الجواب (B).

7. يعتبر هيدروكسيد الألمنيوم محدثاً للإمساك ولكن لا يرتبط مع الميبريدين، يعتبر هيدروكسيد المغنزيوم ملين قوي. الدوائين المضادين للإسهال الذين يرتبطان تركيبياً بالإفيونات هما الـ Diphenoxylate وloperamide. يتوفر الـ Loperamide للإعطاء دون وصفة طبية (OTC). بينما يعتبر الـ Diphenoxylate مزيج من قلويدات الأتروبين، ويحتاج هذا الدواء (Lomotil) إلى وصفة طبية. الجواب (C).

8. يعتبر الميترونيدازول (بالمشاركة مع التتراسيكلين والبزموت) أحد أنظمة العلاج بالصادات المستعملة أحياناً لاستئصال *الملويات بيللوري*. تشارك الصادات مع مثبطات مضخة البروتون وحاصرات H_2. إن الأموكسسلين والكلارثيروميسين أيضاً شائعي الاستعمال لهذا الغرض.

لا يستعمل الـ vancomycin ويجب الاحتفاظ به لتدبير الأخماج الناجمة عن المكورات العنقودية المقاومة مع الميتاسيلين حيث يعتبر الدواء النوعي. الجواب (E).

9. تمتلك مضادات اليستامين، Dronabinol، الستروئيدات القشرية السكرية، الميتوكلوبراميد أفعالاً مضاداً للإقياء لذلك فهي تفيدفي تدبير الأقياءات المحدث بأدوية السرطان. قد يسبب Levodopa غثياناً بسبب تحوله إلى دوبامين، حيث يحرض مستبقلات الدويامين في مركز الإقياء. الجواب (C).

10. الزيت المعدني يعتبر مزلق. ليس مخرشاً أو مشكلاً للكتلة البرازية. ربما يساء استعمال الزيت المعدني والملينات الأخرى من قبل الأشخاص المصابين باضطراب تناول الطعام. الجواب (H).

11. ينجم الإسهال الدهي عن نقص امتصاص الدسم الناجم عن عدم كفاية إفراز الليباز النبكرياسية. الجواب (J)

12. إن الـ Sucralfate مركب صغير الجزئية يتبلمر في الحمض المعدي ويشكل معطف واقٍ فوق سرير القرحة. الجواب (L).

أجوبة المهارة الحفظية: مقلدات ومعاكسات 5HT

(انظر الفصل 16 و 30)

تعتبر مقلدات السيتروتونين الاصطفائية لـ $5HT_{1D}$ هي الأشيع استعمالاً بين مقلدات السيروتونين مثل الـ sumatriptan ومجموعتها (فصل 16) تستعمل هذه الأدوية في معالجة الشقيقة، إن قلويدات الأرغوت هي *مقلدات جزئية* للعديد من مستقبلات 5-HT وتستعمل في الشقيقة وحالات أخرى. إن العديد من مضادات الكآبة تعتبر مثبطة لمضخة عود التقاط السيروتوني في الأعصاب. (الفصل 30). تشمل مضادات السيروتونين كلا من حاصرات $5\text{-}HT_2$ مثل الـ Ketanserin (أيضاً حاصرة ألفا) - السيبروهبتادين (أيضاً حاصرة H_1) وفينوكسي بنزامين (أيضاً حاصرة لـ α). إن الـ ketanserin غير متوفر في الـ USA، ولكنه يستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني في بعض الدول يستعمل السيبروهبتادين لمعالجة الحكة في بعض حالات أورام الكارسينوئيد. يستعمل الفينوكسي بنزامين في ورم الكارسينوئيد إضافة للفيوكروموستيوما. تحصر مستقبلات $5HT_3$ بواسطة الـ Ondasetron ومجموعته. تعتبر هذه الأدوية ذات فائدة كبيرة في الوقاية من الغثيان والإقياء المحدث بالمعالجة الكيمائية للأورام أو ما بعد العمل الجراحي.

61 التداخلات الدوائية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآليات الحرائكية الدوائية الأساسية للتداخلات الدوائية.
- وصف كيف يمكن للتأثيرات الفارماكودينامية لمختلف الأدوية الموصوفة معاً (بنفس الزمن) أن تؤدي إلى تأثيرات إضافية، تساندية أو تعاكسية.
- حدد التداخلات الدوائية التي تحدث بشكل شائع في الممارسة العامة.

تعلم التعاريف التالية:

جدول 61-1: تعاريف.

المصطلح	التعريف
تداخل دوائي على مستوى الحرائك الفارماكولوجية	تبدل في الحرائك الفارماكولوجية لأحد الأدوية نتيجة تداخله مع دواء آخر مثل دواء محرض للإنزيمات الكبدية
تداخل دوائي على مستوى التأثيرات الفارموكوديناميكية	تبدل في التأثيرات (الدوائية) لأحد الأدوية نتيجة تداخله مع دواء مثل زيادة التأثير الدوائي عندما يكون الدوائين يمتلكان تأثيرات متشابهة
زيادة التأثير (الإضافي)	إن التأثير الناجم عن استعمال الدوائين معاً يساوي لمجموع الاستجابات لكل دواء يعطى بمفرده
تعاكس دوائي	إن التأثير الناجم عن استعمال الدوائين معاً أقل من مجموع الاستجابات الناجمة عن كل دواء على حدى
تساند دوائي	التأثيرات الناجمة عن استعمال الدوائين معاً أكبر من مجموع الاستجابات الناجمة عن كل دواء على حدى

مفاهيم:

يحدث التداخل الدوائي عندما يعدل أحد الأدوية تأثيرات الدواء الآخر في الجسم. عادة هذه التأثيرات كمية مثال زيادة أو نقصان حجم الاستجابة المتوقعة. قد ينجم عن التداخلات الدوائية تبدلات في الحرائك الفارماكولوجية أو التأثيرات الفارماكوديناميكية أو الاثنين معاً. إن التداخل الدوائي الذي يتم عادة في الزجاج (مثال ترسبات أو تبدلات التي تحدث نتيجة مزج المحاليل المعدة لإعطاء الوريدي) يصنف عادة *كتنافس دوائي أو تعاكس* وليس تداخل دوائي.

على الرغم من إثبات وجود المئات من التداخلات الدوائية، لكنه فقط هناك بعض هذه التداخلات هام من الناحية السريرية ويشكل مضاد استطباب للاستعمال بنفس الزمن أو ربما يتطلب ذلك تعديل الجرعة. بعض هذه التداخلات مدونه في الجدول 61-2. إن المرضى الذين يتناولون العديد من الأدوية لديهم زيادة احتمال حدوث تداخلات دوائية هامة. أيضاً يزداد احتمال حدوث التداخلات الدوائية عند المسنين من المرضى وذلك بسبب التبدلات المرتبطة بالعمر والتي تطال التصفية وكذلك كونهم يتناولون العديد من الأدوية.

التداخل على مستوى الحرائك الفارماركولوجية:

A. **التداخل الدوائي على مستوى الامتصاص:** ربما يتأثر الامتصاص الهضمي بالعوامل التي تقوم بربط الأدوية (الراتنجيات، مضادات الحموضة، الأطعمة الحاوية على الكالسيوم)، وكذلك بعوامل تزيد أو تنقص من حركية الأنبوب الهضمي (مثل الميتوكلوبراميد ومضادات الموسكارين على التوالي) والأدوية التي تبدل من نواقل بيتا - غليكوبروتين الموجود في جدار الأمعاء. إن المشاكل الناجمة عن بطء الإفراغ المعدي ربما تكون غير متوقعة بسبب التأثيرات المضادة للموسكارين لبعض العوامل والتي غالباً ما تكون تأثيرات غير مرغوبة للدواء. يؤدي تزامن تناول مضادات الحموضة مع أدوية أخرى (مثل الديجوكسين والكيتوكونازول والكينيولونات والتتراسكلينات) إلى بطء امتصاص هذه الأدوية. على عكس ذلك فإن الاريثروميسن يزيد من الجاهزية الحيوية للديجوكسين عند بعض المرضى والذين قد يكون ناجماً عن تثبيط الفلورا المعوية التي تعمل على تقويض الديجوكسين. إن المركبات الموجودة في عصير الكريفون و بعض الأدوية تثبط ناقل الأدوية P-giycoprotein في الظهارة المعوية وتزيد امتصاص الادوية التي لا تحتاج لهذا الناقل. هذه العوامل ربما تحرض السيتوكروم CYP3A4 في جدار الأمعاء. قد يبطء الامتصاص أيضاً في مواقع الحقن تحت الجلد عند مشاركة الأدوية مع مقبضات وعائية (مثل المخدرات الموضعية والإيبي نفرين). وكذلك فإن المثبطات القلبية تنقص من الصبيب الدموي النسيجي (مثل حاصرات بيتا).

B. **التداخل الدوائي على مستوى التوزع والانتشار:** قد يتبدل توزع الدواء عند مشاركته مع أدوية أخرى تنافسه على مواقع الارتباط ببروتينات البلاسما. مثال السلفاميدات المضادة للجراثيم تستطيع إزاحة الميتوتركزات، الفينتوئين، السلفونيل يوريان والوارفارين عن مواقع ارتباطهم مع الألبومين. إنه من الصعوبة إثبات العديد من التداخلات الدوائية الهامة سريرياً من هذا النوع، ويبدو أنها تعتمد على التوقع أكثر منه كقاعدة. إن قدرة الكينيدين على رفع مستويات الديجوكسين الدموية تنجم أصلاً عن إزاحته من مواقع ارتباطاته النسيجية ولكن من المحتمل أن تشمل أيضاً نقص تصفية الديجوكسين. يمكن أن يحدث تبدل في توزع الدواء عندما يبدل الدواء من حجم القطاع الفيزيائي حيث يتوزع الدواء الآخر، مثال ذلك المدرات التي تنقص ماء الجسم قد تزيد من المستويات البلاسمية للامينوغليكوزيدات والليتيوم وتهيء لحدوث السمية الدوائية.

جدول 61-2: يبين بعض التداخلات الدوائية الهامة.

الدواء أو المجموعة الدوائي	الأدوية المتأثرة	التعليق (الشرح)
Alcohol	المنومات المركبة، المسكنات الإفيونية، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، مضادات الهستامين	زيادة تثبيط الجملة العصبية المركزية، تركين، هزع، زيادة خطورة الحوادث
Aminoglycosides	مدرات العروة	تعزز من السمية الأذنية
Antidacitds	مستحضرات الحديد، فلوروكينولون، كيتوكانازول، تتراسكلين	نقص الامتصاص الهضمي، نتيجة تفاعلها مع الدواء، أو تنقص الحموضة الهضمية
Antibiotics	استروجينات بما فيها موانع الحمل الفموية	العديد من الصادات تنقص مستويات الأستروجين وتنقص من التأثيرات المانعة للحمل
Antihistammes (H_1- blockers)	المركنات، ومضادات الموسكارين	تزيد تأثيرات الأدوية المركنة ومضادات الهستامين
Antimuscarinic drugs	الأدوية الممتصة من الأمعاء الدقيقة	يبطء بدء تأثيرها نتيجة إبطاء إفراغها للمعدة
Barbiturates خاصة phenobarbital	مركبات الآزول، حاصرات الكاليسوم، بروبرانول والكنديسن، ستروئيدات، الورفارين، والعديد من الأدوية التي تستقلب في الكبد	تزيد من تصفية الأدوية نتيجة تحريضها الأنزيمات الكبدية وربما تؤدى لنقص تأثيرها العلاجي
Beta -blockers	الأنسولين	يخفي أعراض هبوط سكر الدم
	برازوسين	يزيد الغشي التالي للجرعة الأولى
Bile acid -binding resins	الأسيتامينوفين، ديجيتال تيازيدات، ثيروكسين	تنقص من امتصاص الأدوية المتأثرة
Carbama zepine	دوكسي سيكلن، استروجين، هالوبيريدول	ينقص تأثيرها نتيجة تحريض الاستقلاب
Cemetidine	بنزوديازيبينات، ليدوكائين، فينوتوئين كينيدين وثيوفيللين، ورفارين	تزيد تأثيرها نتيجة تثبيط الاستقلاب الكبدي
Disulfiram: Metronidazol بعض Cephalosporins	الايتانول	تزيد من تأثير السكر المعوق (ثقل الرأس) للايتانول وذلك بسبب حصر إنزيم الدهيد ديهدروجيناز
Erythromycin	السيزبرايد، كينديد، سيلدنافيل، ثيوفيللين	خطورة الانسمام نتجية تثبيط استقلاب هذه الأدوية
Ketoconazoll ومجموعات الأزول الأخرى	تيوفيللن، سيزابرايد، سيكلوسبورين فلوكسيتين، لوفاستاتين، أوميبرازول كينيدين، تولبوتاميد، ورفاين	خطورة الانسمام نتيجة تثبيط استقلاب هذه الأدوية
مثبطات MAO	محررات الكاتيكولامنيات (أمفيتامين إفدرين)	تزيد تحرر النورابيني نفرين في النهايات العصبية الودية
	الأطعمة والأشربة الحاوية على التيرامين	نوب ارتفاع الضغط الشرياني
مضادات الالتهاب غير الستوئيدية NSAIDS	مضادات التخثر	تزيد الميل للنزف بسبب نقص تراص الصفيحات
	مثبطات أنزيم التحول (ACEI)	تنقص الفعالية المضادة لارتفاع الضغط الشرياني
	مدرات العروة والتيازيدات	تنقص فعالية المدر
Phenytoin	دركسي سيكلن، ميتادون، كينيديين، ستروئيدات، فيراباميل	تنقص فعاليتها نتيجة زيادة استقلابها الكبدي كونها حاثة للأنزيمات الكبدية
Quinidine	ديجوكسين	يزيد مستويات الديجوكسين نتيجة نقص تصفية، والإزاحة أيضاً تلعب دوراً
Rifampin	مضادات الفطور مجموعة الأزول الستروئيدات القشرية الميتادون، الثيوفيللين، تولبوتاميد	تنقص فعالية الأدوية المشاركة نتيجة تحريض السيتوكروم P450 الكبدية.
Salicylates	ستروئيدات قشرية	تزيد من تأثيراتها السمية لمخاطية المعدة تزيد الميول للنزف
	هيبارين، ورفارين	
	ميتوتركزات	تنقص التصفية مما يزيد سمية الميتوتركزات
	سلفين بيرازون	تنقص التأثيرات المدرة لحمض البول

تابع الجدول 61-2: بعض التداخلات الدوائية الهامة.

الدواء أو المجموعة الدوائية	الأدوية المتأثرة	التعليق أو الشرح
مثبطات عند التقاط السيروتونين الاصطفائية (SSRI)	مثبطات MAO، الميبريدين مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة	متلازمة السيروتونين: ارتفاع ضغط شرياني، تسرع قلب، صلابة عضلية فرط حرارة، اختلاجات
Thiazides	الديجيتال	تزيد خطورة الانسمام الديجيتالي كون التيازيدات تنقص مخازن البوتاسيوم.
	الليثيوم	. تزيد مستويات الليثيوم البلاسمي نتيجة نقص ماء الجسم الكلي
Warfarin	التميدين، ارثيرومسين، لوفاستاتين متيرونيدازول	تزداد الفعالية المضادة للتخثر عن طريق تثبيط استقلاب الورفارين
	ستروئيدات بناءة، الأسبرين NSAIDS، كينيدين، تيروكسين ..	. تزداد فعالية الوارفارين المضادة للتخثر بآلية تعتمد على التأثيرات الفارماكوديناتية
	الباربيتورات، كاربامازين فينتوئين، ريفامبين	تنقص تأثيراتها المضادة للتخثر نتيجة زيادة تصفيتها الورفارين عن طريق حث أنزيمات الكبدية P450

C. **التداخل على مستوى التصفية الاستقلابية:** تعتبر هذه التداخلات ذات أهمية سريرية مثبتة وإن استقلاب العديد من الأدوية يمكن أن تزداد بأدوية أو عوامل أخرى التي قد تسبب حث الأنزيمات الكبدية الاستقلابية، خاصة منها السيتوكروم P450. قد يحدث حث الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن الاستقلاب بالاستعمل المزمن **للباربيتورات والكاربامازين والايتانول والفينتوئين أو الريفامبين**. وعلى العكس من ذلك، قد ينقص استقلاب بعض الأدوية لدى مشاركتها مع أدوية أخرى نتيجة تثبيطها الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء. من الأدوية التي تثبط الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية **السمتيدين، ديسلفيرام، ارثيروميسين، كتيوكونازول، بروبوكسيفين، كينيدين والسلفاميدات**. إن نموذج الأنزيمي CYP3A4 هو السيتوكروم P450 المسيطرة في كبد الإنسان وهو حساس للتأثيرات المثبطة المذكورة.

إن الأدوية التي تنقص من الصبيب الدموي للكبد مثل **البوبرانولول** ربما أيضاً تنقص تصفية الأدوية الأخرى المستقلبة في الكبد، خاصة تلك المواد ذات التصفية الكبدية المحدودة بالجريان مثل **المورفين والفيراباميل**.

هناك شكل آخر من التداخل مبني على التصفية الاستقلابية ينجم عن قدرة بعض الأدوية على زيادة مخازن المواد الداخلية من خلال تثبيط استقلابها. وقد تحرر هذه المواد الداخلية بواسطة تأثير أدوية خارجية المنشأ فتؤدي للأفعال غير متوقعة. إن تفاعل مثبت من هذا النوع هو حساسية المرضى الذين يتناولون مثبطات **MAO** للأدوية المقلدة للودي مباشرة التأثير (أمفيتامين، فنيل بروبانولامين، الخ). قد يعاني مثل هؤلاء المرضى من تفاعلات ارتفاع ضغط شرياني نتيجة تناول جرعات عادية من أدوية الزكام ومضادات الاحتقان ومثبطات الشهية.

D. **التداخل على مستوى الإطراح البوني:** إن إطراح الأدوية من الكلية قد يتبدل نتيجة مشاركتها مع أدوية تنقص من حبيب الدم الكلوي (مثل حاصرات بيتا) أو تثبط آليات النقل البولي (مثل تأثير الأسبرين على إفراز حمض البول في القسم الثاني الشدفي من الأنبوب القريب). الأدوية التي تبدل من PH البول ربما تبدل من حالة التشرد للأدوية ذات الأسس الضعيفة أو الحموض الضعيفة مما يؤدي إلى تبدل في عود الامتصاص الأنبوبي.

التداخل على مستوى التأثيرات الفاركولوجية:

A. **تداخل دوائي يؤدي لتأثيرات و أفعال متعاكسة:** التعاكس هو نوع بسيط من التداخل الدوائي الذي يمكن التنبؤ به. مثال على ذلك يتم معاكسة التأثيرات الموسعة للقصبات التالية لاستعمال منبهات ـ بيتا ـ 2 (β2) بإعطاء مثبطات كولين استراز التي تؤثر من خلال الأستيل كولين (المستقبلات الموسكارينية). إن التعاكس الذي يتم بواسطة أدوية مختلطة مشابهة ـ معاكسة (البنتازوسين) أو مشابه جزئي (البندلول) ليس من السهولة التنبأ به ولكن يجب توقعه عند تستعمل هذه الأدوية مع مقلدات صرفة. في بعض الحالات لا يتم التعاكس الدوائي على مستوى المستقبلات. مثال ذلك، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) قد تنقص من تأثيرات مثبطات أنزيم التحول الخافضة للضغط الشرياني من خلال إنقاصها لإطراح الصوديوم في البول.

جدول 61-3: يبين التداخلات ما بين بعض الأعشاب الطبية المختارة مع الأدوية الأخرى.

اسم النبات الطبي	أدوية أخرى	نتيجة التداخل
Dong quai	الورفارين	يزيد من تأثيراته المضادات للتخثر ويحدث نزف
Garlic, ginkgo	مضادات التخثر ومضادات الصفيحات	تزيد من خطورة النزف
Ginseng	مضادات الكآبة	تزيد من تأثير مضادات الاكتئاب، هوس
Kava	المفومات المركنة	تزيد من التركين
Licorice root	الدوسترون، خافضات الضغط	
Ma-huang, other Ephera preparations	مقلدات الودي	
St. John's wort	موانع حمل فموية، ديجوكسن	تزيد من استقلاب الدواء، تنقص فعاليه
	مضادات الكآبة	تزيد تأثير مضادات الكآبة

B. تداخل يؤدي إلى زيادة التأثيرات الدوائية: يوصف هذا النوع من التداخل بأنه عبارة عن المجموع الجبري لتأثير الدوائين معاً. قد لا يعمل الدواءان على نفس المستقبلات حتى تنتج هذه التأثيرات. إن مشاركة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مع الديفينهيدرامين أو البروميتازين ثلاثية الحلقة إن مشاركة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مع الديفنهيدرامين أو البروميتازين قد يسبب فرط في التأثيرات الشبيهة بالأتروبين لأن جميع هذه الأدوية تمتلك تأثيرات حاصرة للمستقبلات الموسكارينية. ربما تزيد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة من الاستجابة لقلدات الودي من خلال التداخلات على مستوى النواقل الأمينية.

إن إحدى التداخلات الهامة تلك التي تزيد من تثبيط الجملة العصبية المركزية (CNS) نتيجة مشاركة المركنات والمنومات والأفيونات مع بعضها أو تترافق مع تناول كمية كبيرة من الإيتانول. يعتقد في مثل هذه الحالات أن المستقبلات المتعددة في الدماغ قد ساهمت في ذلك بشكل مشابه، المريض المصاب بارتفاع توتر شرياني معتدل أو شديد ووضع على دواء واحد تكون لديه خطورة هبوط شديد في الضغط الشرياني إذا أضيف له دواء آخر يعمل بآلية مختلفة وبجرعة عالية، ويشكل هذا التداخل الأساس في معالجة الضغط الشرياني (العناية المتدرجة) حيث يبدأ باستعمال جرعات قليلة وأقل سمية. يمكن أن تؤدي زيادة التأثير الدوائي للأدوية المضادة للتخثر إلى اختلاطات نزفية. ففي حالة الـ warfarin تظهر خطورة الإصابة بالنزف لدى مشاركته مع الأسبرين (عن طريق تأثيره المضاد للصفيحات)، ومع الكينيدين (يزيد من نقص طليعة الترومبين بالدم)، ومع حالات الخثرة (عن طريق تفعيل البلاسمينوجين، ومع هرمونات الدرق (عن طريق تقويض عامل التخثر).

هناك نوع من التداخل يسبب تفاقم التأثيرات الدوائية وتقويتها وهو أقل شيوعاً من التعاكس الدوائي ومن التداخلات التي تؤدي لزيادة بسيطة في التأثير الدوائي كما هو موصوف أعلاه. إن تفاقم التأثيرات الدوائية أو ما يدعى التساند الدوائي ينجم عنه تأثيرات أكبر من مجموع تأثيرات الأدوية عندما تستعمل بمفردها. المثال المفضل لهذه الحالة هو التساند العلاجي لبعض المشاركات للصادات الحيوية مثل السلفاميدات مع مثبطات ديهيدروفوليك أسيد ريدكتاز (DHFAI) مثل التري ميتوبريم. يقال بأن هناك تقوية من التأثير الدوائي (Potentiation) عندما يزداد تأثير أحد الأدوية لدى مشاركته مع دواء آخر لا يمتلك ذلك التأثير. وأفضل مثال على ذلك على هذا النوع من التداخل هو التداخل العلاجي لمثبطات البيتالاكتاماز مثل الكلافونيك أسيد مع البنسلينات الحساسة لأنزيم اللاكتاماز.

تداخلات الأعشاب الطبية مع الأدوية الأخرى

بسبب الازدياد الهام في استعمال الأعشاب الطبية، فقد أثبتت التقارير وجود تداخلات دوائية كثيرة ما بين هذه العوامل والأدوية النقية. إن بعض التداخلات المؤكدة أو المشتبه بها مدونه في الجدول 61-3.

الأسئلة:

توجيهات: إن كلا من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة، اختر حرفاً أحداً، والعبارة المتممة الأفضل في كل حالة.

1. أي من الأدوية التالية تزيد من تركيز الديجوكسين البلاسمي بآلية الحرائك الفارماكولوجية؟

(A) الكابتوبريل
(B) هيدروكلورثيازيد
(C) الليدوكائين
(D) الكينيدين
(E) سلفاسالازين

2. مريض عمره 55 عاماً يتناول أدوية عدة لحالة مرضية آخرى وقد بُدء بإعطاء المدرات لمعاجة قصور القلب الخفيف، تعرف المدرات بأنها تقص من إطراح

(A) Diazepam
(B) Fluoxetin
(C) Imipramine
(D) Lithium
(E) Potassium

3. مريض مصاب بارتفاع ضغط شرياني يستعمل النيفيدبين لفترة من الزمن من دون تأثيرات جانبية. إذا بدأ يعاني من تفاقم سريع للتأثير الخافض للضغط الشرياني. فقد يكون ذلك ناجم عن:

(A) استعمال مضادات الحموضة بنفس الوقت
(B) الأطعمة الحاوية على التيرامين
(C) عصيرالكريفون
(D) تحريض الاستقلاب الكبدي
(E) مضادات الاحتقان التي تباع دون وصفة (OTC)

4. أي من العوامل التالية أقل احتمالاً أن تعزز التأثير المضاد للتخثر للورفارين warfarin؟

(A) Aspirin
(B) Cholestyramine
(C) Cimetidine
(D) Quinidine
(E) Thyroxine

5. يجب أن يحذر المريض بعدم تناول المشروبات الكحولية مع الأدوية التالية ما عدا

(A) Cefixime
(B) Chloral hydrate
(C) Chlorpropamide
(D) Glipizide
(E) Metronidazole

6. مريض يعاني من الاكتئاب ويعالج بالايميبرامين. إذا استعمال الديفينهيدرامين لمعالجة التهاب الأنف التحسسي، فإن التداخل من المحتمل بأن يحدث نتيجة

(A) يثبط الـ Diphenhydramine استقلاب الـ imipramine
(B) كلا الدوائين يحصر عود التقاط النورابينفرين المتحرر من النهايات العصبية الودية.
(C) يثبط الـ Imipramine استقلاب الـ Diphenhydramine
(D) كلا الدوائين يحصر مستقبلات الموسكارين
(E) تتنافس الأدوية مع بعضها على مستوى الإطراح

7. إذا أعطي الـ phenelzine لمريض يتناول الـ fluoxetine فالنتيجة الأكثر احتمالاً تكون

(A) معاكسة التأثير المضاد للاكتئاب لـ fluoxetine
(B) نقص التركيز البلاسمي لـ fluoxetine
(C) نوب ارتفاع ضغط شرياني
(D) تعوظ مستمر
(E) إثارة، صلابة عضلية، فرط حرارة، واختلاجات.

8. وضع مريض على السيكلوسبورين بعد عملية زرع أعضاء. أي من الأدوية أقل احتمالاً بأن تسبب تفاقم السمية الكلوية للسيكلوسبورين؟

(A) Carbamazepine
(B) Diltiazem
(C) Gentamycin
(D) Ketoconazole
(E) Verapamil

9. أي من الصادات التالية تعتبرحاثة قوية للأنزيمات الاستقلابية الدوائية الكبدية؟

(A) ciprofloxacin
(B) cyclosporine
(C) Erythromycin

Rifampin (D)
Tetracyline (E)

10. يمكن أن تعاكس (تتناقص) التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني للكابتوبريل بواسطة
(A) حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II
(B) مدرات العروة
(C) مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
(D) خافضات سكر الدم من السلفونيل يوريا
(E) التيازيدات

11. أي من الأدوية التالية لا تملك تأثيرات على البروترومبين ولكنها تزيد من احتمال النزف عند مرضى المعالجين بالوارفارين؟
Carbamazepine (A)
Cholestyramine (B)
Naproxen (C)
Rifampin (D)
Vitamin K (E)

12. أي من الأدوية التالية قد تسبب انسمام دموي حاد عند مريض يعالج مسبقاً بالـ Azothioprine؟
Allopurinol (A)
Cholestyramine (B)
Digoxin (C)
Lthium (D)
Theophylline (E)

توجيهات (العبارات 13-15): يتألف القسم التالي من قائمة من الاختبارات تتبع بعدة عبارات مرقمة. اختر واحد فقط من الخيارات لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يكون له. كل جواب يمكن اختياره مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره.
Allopurinol (A)
Garbamazepine (B)
cholestyramine (C)
Gimetidine (D)
Gisapride (E)
Cyclosporine (F)
Digoxin (G)
Erthromycin (H)
Ethinylestradiol (I)
Ibuprofen (J)
Lithium (K)
Phenelzine (L)
Rifampin (M)
Tetracycline (N)
Theophylline (O)

13. تعبر وجبة الطعام ذات المحتويات العالية من الأطعمة المخمرة خطيرة على الشخص الذي يتناول هذا الدواء.

14. يستطيع هذا الدواء حصراً أقنية البوتاسيوم في أغشية الخلية القلبية، لذا فإن تثبيط استقلابه يؤدي اضطراب نظم قلبي.

15. يعزز هذا الدواء من سمية الميتوتركزات وذلك كونه ينقص من التصفية الكلوية.

الأجوبة:

1. كلا من الكينيدين والمدرات التيازيدية يمكن أن يعزز من الانسمام بالديجيتال. يعود تأثير الكينيدين إلى آلية حركية دوائية خاصة بتثبيط تصفية الديجوكسين. يزداد تركيز الديجوكسين البلاسمي عندما يضاف الكينيدين. تنجم آلية الانسمام بالديجيتال التالية لإعطاء التيازيدات عن آلية فارماكوديناميئة وذلك كون المدرات تنقص من بوتاسيوم خارج الخلية. السلفاسالازين ينقص المستويات البلاسمية للديجوكسين عن طريق تداخله على مستوى الامتصاص الهضمي. الجواب **(D)**.

2. تنقص التيازيدات تصفية الليثيوم بحوالي 25٪. بينما لا تنقص تصفية العوامل الأخرى المذكورة عدا البوتاسيوم، حيث تزداد تصفيته. الجواب **(D)**.

3. يمكن للمركبات الموجودة في عصير الكريفون مثل النارجينين narigenin, dihydroxybergamotin -'6',7 أن تزيد من نسبة ومدى الجاهزية الحيوية للعديد من حاصرات أقنية الكالسيوم الديهيدروبيريدين، والتي تشمل Nifedipine, Felodipine. قد يكون هذا التداخل ناجم تثبيط استقلاب الديهيدروبيريدين في جدار الأمعاء بالسيتوكروم CYP3A4 أو تثبيط البيتاغليكوبروتين الناقل في نفس الموقع. الجواب (C).
4. يتداخل الكولسترامين على مستوى فارماكوديناميكية، يزداد التأثير المضاد للتخثر عند مشاركة الوارفارين مع السيمتدين أو الكينيدين وذلك ناتج عن تثبيط استقلاب الوارفارين. الجواب (B).
5. تسبب فقط بعض أنواع السفالوسبورينات (مثل moxalactam, cefetefam, Cefoperazone) تفاعلات شبيهة بالديسيلفيرام مع الإيتانول. إن مركبات السلفونيل يوريا المستعملة بالنمط الثاني من الداء السكري ربما تحدث هذا التفاعل، والأيتانول قد يعزز تأثيراتها الخافضة لسكر الدم، خاصة مرضى الصيام. الجواب (A).
6. يعتبر هذا مثال جيد عن زيادة التأثير الدوائي الناجم عن التداخل نتيجة مشاركة دوائين يعملان نفس المستقبلات. إن غالبية مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، الفينوتيازينن ومضادات الهستامين القديمة (المتوفرة بدون وصفة طبية) تعتبر حاصرة للمستقبلات الموسكارينية. إن الاستعمال المتواقت لأي اثنين من هذه العوامل سوف يترافق بازدياد التأثيرات الجانبية الشبيهة بالأتروبين.
7. يسمى التداخل الدوائي ما بين مثبطات MAO المستعمل في الكآبة والأدوية المثبطة النوعية لعود النقاط السيروتونين (SSRIs) بمتلازمة السيروتونين. في حالة ال phenelzine و flloxetine، يسبب هذا التداخل نتائج عينية. يتركز التداخل العلاجي على ضبط فرط الحرارة و الاختلاجات. الجواب (E).
8. إن الاستعمال المتواقت للأدوية السامة للكلية (مثل الأمنيوغليكوزيدات، امفوترسين B، فنكوميسين) مع السيكلوسبورين يعزز سمية الكلية. يثبط كلاً من الديلتيازم، والكيتوكونازول والفيراباميل استقلاب السيكلوسبورين وبالتالي يعزز تأثيراته السمية ما لم تنقص جرعته. الكاربامازين يحث السيتوكروم P450 وينقص من التأثيرات العلاجية والسمية للدواء المثبط للمناعة. الجواب (A).
9. يعتبر الريفامبين حاث للأنزيمات الكبدية P450 فعال. لا يمتلك كلا من السيكلوسبورين والتراسكلين تأثيرات على استقلاب الدواء. السيبروفلوكساسين والاريثروميسين فهما مثبطان للاستقلاب الدوائي. الجواب (D).
10. تتداخل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدات مع التأثير الخافض للضغط الشرياني لمثبطات أنزيم التحول انجيوتانسين، الأدوية الأخرى المدونة تعزز التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني للكابتوبريل والعناصر الأخرى في مجموعة ال Pril. الجواب (C).
11. ينقص ال Warfarin تركيب طليعة الثرومبين والعديد من عوامل التخثر الأخرى. يتداخل كل من الريفامبين والكاربامازبين مع تأثير الورفارين من خلال زيادة استقلاب الورفارين. ينقص الكولسترامين الامتصاص الهضمي للوارفارين والأدوية الحمضية الأخرى. يعتبر الفيتامين K الترياق النوعي لمعالجة زيادة تأثيرات الورفارين. تعزز مضادات تجمع الصفيحات مثل ال naproxen تأثيرات الورفارين المانعة للتخثر. الجواب (C).
12. يتحول الأزوثيوبورين إلى الميركابتوبورين، المسؤول عن التأثير المثبط للمناعة والسمية الدموية. الألوبيرينول مثبط الأنزيم اكزانتين اكسيداز، الأنزيم المسؤول عن استقلاب ال mercaptopurine. الجواب (A).
13. تستعمل مثبطات MAO في الاضطرابات الاكتئابية (Transcypromine, phenelzine). تزيد مخازن النورابيين نفرين في النهايات العصبية الودية. وأيضاً تثبط استقلاب التيرامين، حيث أن مستويات التيرامين المرتفعة في الدم تعمل كمقلدة للودي وتحرر النورابيين نفرين.
14. يستقلب ال cisapride بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 التي تثبط بالاريثرومايسين والكتيوكونازول. أيضاً إن نقص تصفية ال Terfenadine وAstemizole (أدوية مضادة للهستامين، وسحبت من التداول) قد تزيد من الانسمام القلبي. الجواب (E).
15. إن العديد من NSAIDs والتي تشمل الأسبرين، ايبوبروفين وبيروكسيكام، تزيد المستويات الدموية للميتوتركزات وذلك بالتداخل على مستوى الإطراح البولي. تشمل التأثيرات غير المرغوبة للميتوتركزات انسمام دموي والذي يزداد نتيجة هذا التداخل. الجواب (J).

اللقاحات، الغلوبولينات المناعية ومركبات بيولوجية أخرى

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف أسس التمنيع الفاعل والمنفعل، ومعرفة الاختلاف فيما بينهما.
- تدوين أنواع المواد المستعملة للتمنيع المنفعل والاستعمالات الخاصة للامينوغلوبولينات.
- تدورين أنواع المواد المستعملة للتمنيع الفاعل ووصف محاسن ومساوئ المواد المكونة للمناعة الحية مقارنة مع الميتة.
- تدوين اللقاحات التي يوصى بها من أجل التمنيع الفاعل للأطفال.

المفاهيم:

A. **التمنيع المنفعل:** عبارة عن **أضداد** من أصل حيواني أو إنساني تستعمل لنقل المناعة إلى المضيف. مثل هذه المواد عادة، ما يستعمل **الأمينوغلوبولينات** (الغلوبولينات المناعية) التي ربما تحتوي على نسب عالية من الأضداد النوعية أو غير النوعية نسبياً (مثال الامينوغلوبولين **immunoglobulin**) تشمل **استعمالاتها** السريرية الوقاية أو تحسين الحالة بعد التعرض للأمراض (مثل التهابات الكبد،الحصبة، شلل الأطفال)، معالجة عضات الحشرات ولدغات الأفاعي، وتدبير حالة نقص الغاماغلوبولين الدموي. المستحضر الأكثر شيوعاً في الاستعمال هو **الأمينوغلوبولين**، وهو غلوبولينات غاما مركزة 25 مرة مستخلص من بلاسما الإنسان، وتتوفر مستحضرات للحقن العضلي أو الوريدي. يتراوح نصف العمر الحيوي لها حوالي 23 يوماً، وإن تفاعلات فرط الحساسية نادرة الحدوث. وتستعمل الغاماغلوبولين المناعية للتمنيع المنفعل في التهاب الكبد A، الحصبة، شلل الأطفال، والحصبة الألمانية وأيضاً في نقص الغلوبولينات غاما الدموية ونقص الصفيحات الدموية الأساسي (ITP). وهناك منتجات أكثر نوعية تشمل مضاد لذيفان الديفتريا، مضاد لسم الأفعى والعنكبوت. الغلوبولين المناعي لعامل ريسوس D [Rho(D)]، والغلوبولين المناعي للحمة المضخمة للخلايا، التهاب الكبد B، السعال الديكي،الكلب، الفيروسي المخلوي التنفسي (RSV). الكزاز، جدري البقر وجدري الماء. تمتلك مثل هذه الأضداد نصف عمر حيوي فقط 5–7 أيام. إن الأضداد الحيوانية تعمل كمستضدات عند الإنسان، لذلك فإن التفاعلات التحسسية لأضداد التي هي من منشأ غير بشري تكون أكثر شيوعاً وشدة من الأضداد ذات المنشأ البشري. أمثلة عن المواد المستعملة في التمنيع المنفعل موجودة في الجدول 62–1

B. **التمنيع الفاعل:** عبارة عن مستضدات تستعمل لتحريض تشكل الأضداد والمناعة بتوسط الخلايا، وهي تعطي الوقاية والحماية من الإصابة بالأمراض. الميزة الرئيسة التي يمتاز بها التمنيع الفاعل عن المنفعل أنها تعطي مقاومة أقوى للثوي بتحريض مستويات ضدية عالية. التمنيع قد يكون ناتج عن المستثيرات المناعية الحية (المضعفة) أو الميتة (المعطلة).المنتجات الحية المصنعة تنبه المقاومة الطبيعية وتعطي مناعة أطول من المستثيرات المناعية الميتة، ولكنها تحمل خطورة أكبر. أمثلة عن التمنيع الفاعل الحي المضعف تشمل للقاحات من أجل الحصبة . النكاف، شلل الأطفال، الحصبة الألمانية وجدري الماء. يشمل استخدام التمنيع الفاعل بالمستثيرات المناعية الميتة الديفتريا والكزاز والكلب، والتهاب الكبد A وB. *المستدميات النزلية* نوع b المنضم (Hip-conjugate). يشتق من الجراثيم عديدة السكاريد ويستعمل عند الأطفال والأشخاص ذوي الخطورة العالية. ولقاحات عديدة السكاريد أخرى متوفرة للتمنيع الفاعل عند الأشخاص الذين لديهم خطورة عالية للإصابة بالمكورات الرئوية والمكورات السحائية. بعض الأمثلة المختارة للمنتجات المستعملة في التمنيع الفاعل موجودة في الجدول (62–2)

C. **التمنيع الفاعل عند الأطفال:** البرامج الموصى باستعمالها للتمنيع الفاعل لدى الأطفال موجودة في الجدول 62–3. وهي تشمل التهاب الكبد B، اللقاح الثلاثي DTP (ذيفان الديفتريا والكزاز ومستضد السعال الديكي). لقاح المستدمية النزلية المنضمة b، ولقاح MMR (الحصبة، والحصبة الألمانية والنكاف)، لقاح شلل الأطفال ولقاح جدري الماء.

الجدول 62-1: المواد المستخدمة في التمنيع المنفعل.

الاستطبابات	المنتج	التوصيات
عضة العنكبوت الأسود	مضاد لسم العنكبوت الأسود (equine)	معالجة، يستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني، أمراض القلب والأوعية، والعمر يتراوح <16 أو >60 سنة
الوشيقى	مضاد السم عديد التكافؤ (equine)	معالجة ووقاية
الحمة المضخمة للخلايا	غلوبولين مناعي لـ CMV	وقائياً خلال زرع الأعضاء والأنسجة
التهاب الكبد A	غلوبولين مناعي	وقائياً، بعد التعرض والتعرض المزمن
التهاب الكبد B	غلوبولين مناعي خاص لالتهاب الكبد B	وقائياً، وبعد التعرض
نقص الأمينوغلوبولينات غاما الدموية	الغلوبولين المناعي	معالجة
زرع الأنسجة والأعضاء	الغلوبولين المناعي	مرافق للمعالجة المثبطة للمناعة
داء الكلب	الغلوبولين المناعي الخاص لداء الكلب	أيضاً يستعمل لقاح الكلب
التمنيع المناعي لـ Rh	الغلوبولين المناعي Rh_0 (D)	لمنع تشكل مضاد Rh_0 (D) في حال Rh_0 (D) سلبي لامرأة سلبية (Du) تعرضت لدم إيجابي Rh خلال الولادة
الفيروس التنفسي المخلوي	الغلوبولين المناعي لـ RSV	يفضل استعمال الـ Palivizumab عادة
لدغة الأفعى	مضاد لسم الأفعى (equine)	معالجة، ويحتاج أيضاً معالجة مضادة للكزاز
الكزاز	الغلوبولين المناعي للكزاز	فقط للجروح الكبيرة والملوثة
جدري البقر	الغلوبولين المناعي لجدري البقر	معالجة، الالتهابات العامة والجلدية والعينية
جدري الماء	الغلوبولين المناعي لجدري الماء النطاقي	عند الأطفال مثبطي المناعي عند تماسهم مع الحالة المشتبه بها

الجدول 62-2: المواد المستخدمة في التمنيع الفاعل.

العامل الممرض أو المرض	المنتج	التوصيات
المستدميات النزلية نوع b المنضمة	عديد السكاريد الجرثومي المنضم	لكل الأطفال، غياب الطحال، ومجموعات أخرى معرضي للخطر
التهاب الكبد A	فيروس معطل	يعطى 2–4 أسبوع قبل السفر إلى المناطق الموبوءة، تماس مع أفراد المنزل ومرضى الذين يستعملون أدوية عن طريق الوريد.
التهاب الكبد B	مستضد فيروسي معطل، متأشب	يعطى قبل التعرض للأشخاص ذوي الخطورة عالية والرضع (مؤثر في > 90٪) مدة تأثير تمتد إلى سنوات
الإنفلونزا	مركبات فيروسية أو فيروس معطل	يعطى سنوياً للمسنين، لهؤلاء ذوي الأمراض المزمنة، الأشخاص ذوي الخطورة العالية
داء لايم	بروتين جرثومي متأشب	الأشخاص الذين يعيشون في أو يتعرض إلى المناطق الموبوءة بالقراد
الحصبة الألمانية	الفيروس الحي	وقائية
المكورات السحائية	عديد السكاريد الجرثومي	الحالات الوبائية
المكورات الرئوية	عديد السكاريد الجرثومي	الأشخاص ذوي الخطورة العالية (بدون طحال، اعتلال الهيموغلوبين، أمراض القلب والأوعية)
الكلب	حمة راشحة معطلة	وقائياً عند الأفراد ذوي الخطورة، بعد التعرض للعضة(إضافة لإعطاء الغلوبولين المناعي)
الحصبة الألمانية	فيروس حي	يجب تفاديه أثناء الحمل
الكزاز والديفتيريا (Td)	ذيفان	يوصى به كل 10 سنوات
جدري الماء	فيروس حي	كل الأطفال، الأشخاص ذو الخطورةبعد التعرض

الجدول 62-3: برامج التمنع المتحدة عند الأطفال.

العمر	المنتج الموصوف
عند الولادة	لقاح التهاب الكبد B(HBV) جرعة أولى
بعمر الشهرين	الثلاثي (DTP)، شلل الأطفال المعطل، المستدمية النزلية نوع b المنضمة، التهاب الكبد (جرعة ثانية)
أربع أشهر	الثلاثي، شلل الأطفال المعطل، المستدمية النزلية المنضمة
ستة أشهر	الثلاثي، والمستدمية النزلية المنضمة
6–18 شهر	شلل الأطفال، التهاب الكبد β (جرعة ثالثة)
12–18 شهر	ثلاثي، مستدمية نزلية منضمة، حصبة، حصبة ألمانية، نكاف (MMR)، جدري الماء
1–4	ثلاثي، شلل الأطفال، MMR
11–12 سنة	ثنائي (كزاز وديفتيريا)

الأسئلة:

توجيهات: كل من العبارات المرقمة والغير تامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للعبارات. اختر حرفاً واحداً أو متمم للعبارة حيث تكون الأفضل في كل حالة:

1. أي من الأضداد التالية ذات عمر حيوي طويل؟
   - (A) مضاد سم العنكبوت الأسود
   - (B) مضاد للذيفان الوشيعي
   - (C) مضاد لذيفان الديفتريا
   - (D) الغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد B
   - (E) مضاد لسم عضة الأفاعي
2. يشمل لتمنيع المنفعل
   - (A) مستأرجات مناعية حية
   - (B) لقاحات عديدة السكاريد
   - (C) تنبيه تشكل الأضداد
   - (D) يستعمل المستضدات
   - (E) يستعمل أضداد جاهزة
3. ينوي رجل أعمال أن يسافر إلى منطقة موبوءة بعدة أمراض لكنه لا يستطيع أن يلقح ضد
   - (A) الكوليرا
   - (B) الملاريا
   - (C) انتان المكورات السحائية
   - (D) الحمى التيفية
   - (E) الحمى الصفراء
4. أي من العبارات التالية حول التمنيع المنفعل أقل دقة؟
   - (A) يوصى بإعطاء الغلوبوين المناعي لداء الكلب فقط لأشخاص الذين لديهم أضداد نتيجة تعرض وقائي سابق.
   - (B) قد يتعرض الأشخاص المصابين بنقص الـ IgA لتفاعلات فرط تحسس للغلوبولين المناعي
   - (C) يستعمل مضاد السم المشتق Equme في معالجة عضة الأفعى
   - (D) يفيد التمنيع المنفعل في معالجة أمراض خاصة يمكن الوقاية منها في الحالة الطبيعية بواسطة التمنيع الفاعل
   - (E) يفيد الغلوبولين المناعي للحمة الضخة للخلايا في حالات زرع نقي العظام
5. أي من العبارات التالية حول التمنيع الفاعل أقل دقة؟
   - (A) يشمل التمنيع ضدد التهاب الكبد B استعمال البروتين الفيروسي المعطل والمنقى
   - (B) يحتوي لقاح شلل الأفعال على فروس حي ويوصف فموياً
   - (C) يعتبر لقاح المستدمية النزلية المنضمة نوع b مؤلف من عديد السكاريد المنضمة

(D) بعض العوامل الوقائية قد لا تحرض باستعمال المنتجات المعطلة (مقتولة)
(E) يؤدي التمنيع الفاعل إلى وقاية دائمة

6. أي من الآتي يستعمل في التمنيع الفاعل عند الأطفال ويشمل ذيفان جرثومي ومستضد جرثومي؟
(A) BCG
(B) BSA
(C) DTP
(D) ISG
(E) Rho(D)

7. أي من عديد السكاريد الآتي يستعمل من أجل التمنيع الفاعل عند مرضى أمراض القلب والأوعية المزمنة؟
(A) مصل مناعي مضاد للمفويات
(B) لقاح BCG
(C) لقاح فيروس النكاف
(D) غلوبولين المناعي للسعال الديكي
(E) لقاح الكورات الرئوية

8. أي من العبارات التالية حول إعطاء الغلوبولين المناعي Rho(D) أقل دقة؟
(A) يعطى تمنيع مثلي من نقل دم الوالدي - الجنيني
(B) إذا أعطي بعد 48 ساعة من التعرض فهو ليس فعال
(C) يستعمل عند الإناث غير ممنعات فقط
(D) يستعمل شكل من التمنيع المنفعل
(E) يستعمل في حال نقل دم إيجابي الـ Rh إلى امرأة سلبية Rh

9. تعرض مُمرض للوخز بالإبرة، وقد علم أن الدم ملوث بالتهاب الكبد HBV المستضد السطحي، يمكن إعطاء هذا المُمرض
(A) لا شيء
(B) غلوبولين مناعي
(C) غلوبولين مناعي لالتهاب الكبد B
(D) لقاح التهاب الكبد B
(E) لقاح التهاب الكبد -B والغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد - B

10. يعتبر لقاح التهاب الكبد - B أقل احتمالاً أن يعطى للوقاية في
(A) مرضى التحال
(B) إساءة استعمال الدواء وريدياً
(C) الوليد
(D) أكلة oyster (كائن بحري) بشكل نيء
(E) الجراحون

الإجابات:

1. إن الأضداد المشتقة من مصل الإنسان ليست فقط ذات خطورة أقل لإحداث فرط الحساسية بل أيضاً ذات أنصاف أعمال حيوية أطول من الحيوانية المنشأ. مثل الأضداد الإنسانية لل IgG ذات نصف عمر حيوي أكثر من 20 يوماً مقارنة مع الحيوانية المصدر نصف عمرها 5-7 أيام. يمكن إعطاء جرعات صغيرة من الأضداد الإنسانية لتعطي مستويات علاجية لمدة عدة أسابيع، الجواب (D).
2. يستخدم التمنيع المنفعل منتجات مناعية جاهزة (مستأرجات مناعية) من أصل حيواني أو إنساني لنقل المناعة المضيف. تشمل المنتجات الأخرى من جهاز المناعة الخلوي الانترفيرون الذي يستعمل سريرياً في الأمراض الدموية والإنتانية والورمية. الجواب (E).
3. تتوفر اللقاحات من أجل التمنيع الفاعل لكل الأمراض المدونة ما عدا الملاريا. وصفت المعالجة الدوائية الوقائية ضد الملاريا في الفصل 53. اللقاح أيضاً متوفر للمسافرين إلى المناطق الموبوءة بالتهاب الكبد -A. الجواب (A).
4. يجب إعطاء الغلوبولين المناعي لداء الكلب بعد التعرض حالما تمكن ذلك ويجب أن يترافق مع استعمال لقاح الكلب المشتق من الخلايا الإنسانية المضاعفة إن التمنيع المنفعل لا يوصى به عند الأشخاص الذين لديهم أضداد نتيجة تعرض وقائي سابق مع لقاح الكلب. الجواب (A).
5. لا يعطى التمنيع الفاعل وقاية دائمة. التمنيع البدئي ضد الحصبة والنكاف وشلل الأطفال والحصبة الألمانية يعطي مناعة دائمة وفي كل حالة يستعمل فيها الفيروس الحي. إن مدة التمنيع الفاعل بفيروسات المعطلة

هي حوالي 6 أشهر في الكوليرا، 1-3 سنوات في الأنفلونزا وأكثر من 3 سنوات في الكزاز. الجواب (**E**).

6. يحتوي لقاح DTP على ذيفان الكزاز ومستضد السعال الديكي، الجواب (**C**).
7. يستعمل لقاح السعال الديكي والمستحضرات المضادة للخلايا اللمفاوية في التمنيع المنفعل. يستعمل كلا من النكاف و BCG (المستعمل في السل) في التمنيع الفاعل، ولكنهما ليسا من أصل حي. إن لقاح المكورات الرئوية هو عديد السكاريد ويوصى بإعطائه للأفراد ذوي الخطورة العالية للإصابة بمرض المكورات الرئوية. لقاح المكورات السحائية والمستدمية النزلية (ليس مدون) أيضاً ذو طبيعة عديدة السكاريد. الجواب (**E**).
8. بشكل مثالي، يجب إعطاء Rh_0 لكل إمرأة سلبية الـ Rh(D) خلال 72 ساعة بعد الإجهاض، بزل السائل الأمينوسي، الولادة لطفل إيجابي Rh، أو نقل دم إيجابي Rh. ولكن المنتج ربما يؤثر لفترات أطول بعد التعرض ولذلك يجب أن يعطى حتى بعد مرور 72 ساعة. الجواب (**B**).
9. إن حالة الوخز بالإبرة الملوثة بالـ HBV (التهاب الكبد B) أفضل طريقة للتعامل معها هو مشاركة التمنيع الفاعل والمنفعل. حماية مباشرة ومديدة التأثير قيم إنجازها بإعطاء لقاح التهاب الكبد Bوالغلوبولين الناعي لالتهاب الكبد B في أمكنة مختلفة من الحقن ضمن العضل.
10. سهل جداً؟ إن التهاب الكبد A ينجم عن تلوث برازي لكل من الماء والطعام الذي يعد باستعمال الماء بدون طهي، إن إعطاء لقاح التهاب الكبد B يقي من كل الحالات الأخرى. الجواب (**D**).

الأعشاب الطبية والمستحضرات الغذائية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- معرفة تلك المواد الموجودة بالأسواق بدون ترخيص من الحكومة حول الأمان والفعالية.
- تمييز الحالات العديد لم تثبت فائدتها بالدراسات السريرية المنضبطة.
- حدد أغلب المواد النباتية الواسعة الانتشار واستعمالاتها الطبية، تأثيراتها غير المرغوبة، والتداخلات الدوائية.
- حدد الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية للديهيدروايبي اندروسترون والميلاتونين.

المفاهيم:

لقد ازداد استعمال النباتات والأعشاب الطبية بشكل واسع خلال العقد الماضي. تشمل المنتجات النباتية الشائعة في الـ USA ما يلي: echinacae، الثوم garlic، ginseng، Gingko، Ma-huang، psyllium، منقوع الشعير St. John's wort و saw palmetto. تتوفر هذه الأدوية الطبيعية دون الحاجة للوصفة الطبية، وهي تعتبر مستحضرات طبيعية أكثر منها أدوية. مثل هذه المواد التي سوقت بدون موافقة ومراجعة من الـ FDA (منطقة الغذاء والدواء الأمريكية) من أجل السلامة والفعالية وكذلك لا توجد هناك شروط رسمية للتحقق من نقاوتها، قوتها العلاجية أو بنيتها الكيميائية لجميع المنتجات النباتية.

تستعمل المستحضرات الغذائية غير العشبية المنقاة مثل ديهيدروايبي أندروستيرون (DHEA) والميلاتونين أيضاً بشكل واسع بين عموم الناس في مهنة الطب بالبديل.

في حالة المنتجات العشبية والمستحضرات الغذائية، فإنه لا يوجد هناك إثبات حول فعاليتها مبنيّ على الدراسات السريرية المنضبطة أو أن هذه الدراسات غير كاملة. تميزت التجارب السريرية المهتمة بالمنتجات العشبية بالعديد من المتغيرات بما فيها التركيب والبنية الكيميائية، جرعة الاستعمال، ومدة المعالجة. لذلك فمن الصعوبة دوماً أن تعطى توصيات تتعلق حول فوائدها العلاجية المحتملة.

يظهر الجدول 63-1 ملخص عن هذه المنتجات العشبية التي اختبرت فعاليتها السريرية. بعض النباتات معروفة بأنها تسبب تأثيرات جانبية ويجب الحذر عند استعمالها أو منع استعمالها (جدول 63-2). هذا إضافة للتداخلات ما بين الأعشاب الطبية والأدوية الموصوفة والتي قد ازداد بشكل ملحوظ.

المواد النباتية

A. قنفذ البحر Echinacea:

1. **طبيعته:** تحتوي أوراقه وجذوره (مثل *E. Purpurea*) على الفلافونيدات وعديدات الأستيلين والكافئين المنضم.
2. **فارماكولوجيته:** أظهرت الدراسات في الزجاج أن Echinacea يفعل السيتوكين (يزيد من الانترلوكن والعامل المنخر الورمي) ولها خصائص مضادة للالتهاب. على المستوى السريري، أظهرت دراستان منضبطتان بشكل جيد بأن هذا المستحضر ينقص من مدة الشكاية من أعراض الزكام إذا استعملت الأجزاء الهوائية من *E. purpurea* بشكل عصير طازج.
3. **السمية والتداخل الدوائي:** طعم غير مقبول وتأثيرات هضمية، دوام في بعض الأحيان وصداع. تحتوي بعض هذه المستحضرات على نسبة عالية من الكحول ولكن لم يذكر تداخل دوائي معها.

B. الإقحوان Fever few

1. **طبيعته:** (*Tanacetum parthenium*) يحتوي على فلافونيد غلكوزي، parthenolide، monoterpenes واللاكتون الذي يشكل روابط تكافؤية مع مجموعات الثيول على البروتين.
2. **فارماكولوجيته:** أظهرت الدراسات أنه ينقص تحرر الهستامين من الخلايا البدنية، يثبط تشكل البروستاغلاندينات واللوكوترونات وينقص من العامل المنخر الورمي. الأوراق الطازجة من الأقحوان لها تأثير وقائي من الشقيقة. أظهرت ثلاث من أصل خمسة دراسات منضبطة عشوائية، ذات تعمية مزدوجة على الشقيقة أنه ينقص من تواتر الصداع وشدته وكذلك من حدوث الغثيان. وفقط دراسة واحدة منضبطة على الإقحوان فشلت أن تثبت فائدته في التهاب المفاصل الرثواني.
3. **السمية والتداخل الدوائي:** من الشائع حدوث تقرحات فموية وتأثيرات هضمية، قد تحمل تأثير مضاد تجمع صفيحي مما يتطلب الحذر عند استعمالها عند مرضى الذين يتناولون مضادات التخثر أو مضادات تجمع الصفيحات.

الجدول 63-1: التأثيرات العلاجية السريرية للمستحضرات النباتية والطبيعية.

اسم المستحضر	تأثيراته المثبتة أو المحتملة
Echinacea	تنقص من مدة وشدة أعراض الزكام
Feverfew	تنقص من تواتر الصداع وشدته في الشقيقة
Ginkgo	مفيد في العرج المتقطع، تأثيرات مؤقتة خفيفة في داء ألزهايمر
Ginseng	فائدته العلاجية تنتظر الإثبات
Kava	يؤثر في حالات القلق المزمن
Ma-huang	يستعمل كافدرين وبسودوإفدرين
Milk- thustle	يحسن وظيفة الكبد في حال التهاب الكبد الفيروسي، وهو ترياق في حال التسمم بفطر Amanita Jl
Saw palmetto	يحسن من أعراض ضخامة البروستات السليمة
St john's wort	احتمال تأثيرها في الاضطرابات الاكتئابية المتوسطة إلى الشديدة
Dehydroepiandrostero ne	احتمال تأثيرها في الإيدز والذئب الحمامي عند النساء
Melatonin	أعراض بطء الدفق ويفيد كمادة كمساعد للنوم

جدول 63-2: التأثيرات السمية لبعض النباتات المختارة.

الاسم	الاستعمال	السمية المحتملة
Aconite (monkshood wolfsbane)	مسكن (فموي وموضعي)	هناك سمية قلبية وعصبية مركزية بالأشكال الفموية
Borage (beebread, burrage) لسان الثور	مضاد للالتهاب، مدرة للبول	يسبب الاستعمال الفموي اضطراب هضمي، وسمية كبدية محتملة
Chaparral (Creosote bush, greasewood)	مضادة انتاني، مضاد اكسدة	سمية كبدية وسوء وظيفة كلوية
Coltsfoot (coughwort)	انتانات الفم والجهاز التنفس	تفاعلات فرط حساسية، سمية للضياء، سوء وظيفة الكبد
Ephedra (Ma- huang, sea grape, yellow horse)	موسعة للقصبات، مساعد للحمية، منبه للجملة العصبية المركزية	ارتفاع ضغط شرياني، اضطراب نظم قلبي، نشبة دماغية، اختلاجات
Germander	وسيلة للحمية، مساعد للهضم، سوء وظيفة الهضم	العديد من حالات التهاب الكبد والموت (لا يزال يستعمل في USA كعامل منكه للطعام)
Jimsonweed (Datura, devil's apple, stinkweed)	أمراض السبيل التنفسي، الإهلاسات	تأثيرات جانبية هامة ناجمة عن الأتروبين وتأثيرات الحاصرة للموسكارين
Pennyroyal	مجهض صناعي، مساعد للهضم، محرض للدورة الشهرية	-اضطراب هضمي (قيء دموي) سوء وظيفة الجملة العصبية المركزية، انسمام كبدي سوء وظيفة الكلية، تخثر داخل الأوعية المنتشر
عنب الذئب Pokeweed berries	يستعمل كملون للطعام، خلاصة الجذر كمقيء، مضاد للروماتيزوم	ذات سمية عالية بالاستعمال الفموي، إسهال مدمى، هبوط ضغط شرياني، سبات العمى، قصور تنفسي
الهلام الملكي Royal Jelly	مقوي، يعزز المناعة، فرط شحوم الدم	تفاعلات فرط حساسية بما فيها فرط التحسس التأقي والموت
سافراس Sassfras	مرقق للدم، أضطراب السبيل البولي، ومطهر موضعي	تعرق، هبات ساخنة بالأشكال الفموية، والشكل الزيتي منه قد يكون مميت (سبات وهط قلبي وعائي، شلل تنفسي)

C . الثوم Garlic:

1 . **طبيعته:** (*Allium sativum*) يحتوي على الـ Thiosulfinates التي تتكون من الـ allicin (المسؤولة عن خصائص رائحته) عن طريق الأنزيمات التي تصبح فعّالة عندما يتم تخريب أو تحطم بصلة الثوم.

2 . **فارماكولوجيته:** أظهرت الدراسات في الزجاج أن allicin يثبط HMG-CoA ريدكتاز أنزيم التحول انجيوتانسين (ACE)، يثبط تراكم الصفيحات، يزيد No، يمتلك خاصة مضاد للخمج، وينقص من تفعيل العوامل المسرطنة. وقد بنيت فعاليته السريرية على الوبائيات المثبتة له. مثال ذلك: استهلاك كمية كبيرة من الثوم يترافق مع تناقص صلابة الأبهر وتنقص من حوادث سرطان المعدة. بعض الدراسات السريرية بينت تناقص قليل في كولسترول الدم والضغط الشرياني.

3 . **السمية و التداخل الدوائي:** غثيان هبوط ضغط، تفاعلات تحسسية. يجب الحذر عند استعماله عند مرضى المعالجين بمضادات التخثر أو مضادات تجمع الصفيحات بسبب تأثيرات المضادة للصفيحات.

D . الجنكو Ginkgo:

1 . **طبيعته:** حضر من أ وراق *G.biloba*، وهو يحتوي على الـ flavon Glycosides وterpenoides .

2 . **فارماكولوجيته:** أثبتت الدراسات في الزجاج أن له خاصة مضادة للأكسدة وتأثيرات لاقطة للجذورالحرة ويزيد تشكل النتريك أكسيد. أظهرت الدراسات عند الحيوان أنه ينقص لزوجة الدم ويغير من الوسائط العصبية المركزية. سريرياً: يبدو أن الجنكو يفيد في العرج المتقطع وينقص من الشدة التأكسدية في مرضى الشريان الإكليلي. وبينت العديد من الدراسات فائدته في داء الزهايمر.

3 . **السمية والتداخل الدوائي:** اضطرابات هضمية، قلق، أرق، وصداع أحياناً. له تأثير مضاد تجمع للصفيحات مما يتطلب الحذر عند استعماله عند المرض المعالجين بالأدوية المضادة للتخثر ومضادات تجمع صفيحات.

E . الجنسنغ Ginseng:

1 . **طبيعته:** أغلب منتجاته تشتق من نباتات الـ genus *panax* التي تحتوي على العديد من غلوكوزيدات نوع triterponoid saponin (ginsenosides). إن النوع البرازيلي أو السيبيري من الجنسنغ لا يحتوي هذه الخصائص الكيميائية.

2. **فارماكولوجيته:** يُوهم الجنسنغ بأنه يحسن الأداء الفيزيائي والعقلي، ولكن الموجودات السريرية حول ذلك محدودة. وهناك دراسة سريرية تقترح دوره المفيد في النمط الثاني من الداء السكري.
3. **سميته وتداخلاته الدوائية:** تأثيرات استروجينية تشمل ألم الثدي ونزوف مهبلية، أرق وعصبية وارتفاع ضغط شرياني. يجب استعمال الجنسنغ بحذر عند المرضى المعالجين بأدوية الضغط الشرياني وخافضات سكر الدم والأدوية النفسية.

F. **فلفل كاوة Kava:**

1. **طبيعته:** مشتق من جذر *فلفل الـ methysticm* الذي يحتوي على yangonin, methysticin, kawain.
2. **فارماكولوجية:** تقترح الدراسات في الزجاج بأن الـ Kava يمتلك تأثيرات على الـ GABA في الجملة العصبية المركزية. وإن استعمال مقادير كبيرة خلاصته تسبب نعاس، تركين، ومن المحتمل حالة إنسامية (شعور السكران). أبدت التجارب السريرية المضبوطة فائدته في القلق ولكن بعد عدة أسابيع من استعماله. وفي دراسة واحدة، ثم مقارنة الـ kava مع الـ oxazepam وتسبب في بعض التأثيرات الجانبية
3. **السمية وتداخلات الدوائي:** خدر ونمل في الفم وتأثيرات معدية معوية، خرع وضعف عضلي، خزل معوي، وأيضاً حثل عضلي، وأيضاً فإن الجرعات العالية من الـ Kava تسبب متلازمة عكوسة تتميز بالتوسف الجلدي والحساسية للضياء وتورم الوجه. يقوي من تأثير الكحول ومثبطات الجملة العصبية المركزية. ويجب تفادي استعماله عند المرضى المعالجين بمقلدات الدوبامين أو معاكساته والمصابين بسوء الوظيفة الكبدية.

G. **Ma-huang:**

1. **طبيعته:** هو أحد الأسماء المعطاة للنباتات المختلفة المتخلصة من نوع *الأفدرا* (*Ephedra*)، حيث أن بنيتها الرئيسية هي الإفدرين وبسودوافدرين، حيث يوصف الإفدرين بوصفة طبية في الـ USA، بينما البسودوإفدرين يعطى دون وصفة (OTC) كمضاد للاحتقان.
2. **فارماكولوجيته:** تحمل مركبات الإفدرا Ephedra تأثيرات الاشرينا والسودوإفدرين، حيث تحرر النورابين نفرين من النهايات العصبية الودية. إضافة لتأثيرها المضاد للاحتقان الأنفي، إن الاستعمال السريري المثبت للإفدين هو كعامل ضاغط. تستعمل منتجات الإفدرا. العشبية بشكل شائع في معالجة سوء الوظيفة التنفسية (بما فيها التهاب القصبات والربو) وكمنبه خفيف للجملة العصبية المركزية. في الطب الصيني، تستعمل الإفدرا لتخفيف أعراض الرشح والزكام، كمدر بولي، وللآلام المفصلية والعظمية.
3. **السمية والتداخل الدوائي:** تشمل الدوخة، والأرق، والقمة، توهج، خفقان، تسرع قلب احتباس بولي. تسبب الجرعات العالية من الإفدرا زيادة ملحوظة في ضغط الدم، اضطراب نظم قلبي ونفاس سمي. تشمل مضادات استطباباته نفس مضادات استطبابا الإفدرين والتي هي حالات القلق، النهم، اضطراب نظم قلبي، سكري، قصور قلبي، فرط توتر شرياني، زرق، فرط نشاط الدرق والحمل. وكونه أساس ضعيف، فإن تحمي البول يساعد على الطرح البولي للجرعات الزائدة من الإفدرين.

H. **شوك الحليب Milk Thistle:**

1. **طبيعته:** هو مشتق من الفواكه وبذور الـ *silybum marinuma* التي تحتوي على flavonolignans مثل الـ silymarin.
2. **فارماكولوجيته:** تظهر الدراسات في الزجاج أن شوك الحليب ينقص من الأكسدة الفائقة للشحوم ويلتقط الجذور الحرة، يعزز من فعل سوبراكسيدسموتاز (SOD)، وينشط تشكل الليكوتروبينات ويزد من فعالية أنزيم بوليمراز الـ RNA الخلية الكبدية يحمي شوك الحليب عند الحيوانات من الأذية الكبدية الناجمة عن الكحول، الاستيأمينوفين، وخطر الأمانيت السام. إن النتائج السريرية التجريبية عند المرضى المصابين بأمراض كبدية ناجمة عن الكحول هي نتائج مختلطة. وأن أفضل النتائج أعطيت في حالات التهاب الكبد الفيروسي والأذية الكبدية بالفطر السام الأمانيت. يتوفر مستحضر تجاري يدعى Silybin (مزامر لـ silymarin) في بعض الدول كترياق نوعي للانسمام بفطر Amanita.
3. **السمية والتداخل الدوائي:** ما عدا إحداثه لليونة البراز، فإنه لا يسبب أي سمية هامة ولا يوجد تقارير عن تداخلات الدوائية.

I. **نبتة القديس جون St John's wort:**

1. **طبيعته:** هي نبتة مصنوعة من أزهار مجففة من الـ *Hypericum perforatum* والمركبات الفعالة له تشمل الـ hypericin و Hyperforin.
2. **فارماكولوجيته:** أظهر الـ Hyperforin في الزجاج أنه ينقص من عود التقاط السيروتونين الجهازي. عند الحيوانات، فإن المعالجة المزمنة بخلاصاته أدت إلى تنظيم أدنى للمستقبلات الأدرنرجية وتنظيم أعلى

للمستقبلات 5HT. بعض التجارب السريرية (وليس جميعها) أظهرت أن إعطاء هذه الخلاصة لمرضى الإكتئاب له تأثير علاجي مشابه للأدوية ثلاثية الحلقة، مع تأثيرات جانبية أقل. عندما يفعل ال Hypercin ضوئياً يمتلك فعالية مضاد للفيروسات وتأثيرات مضادات السرطان.

3. **السمية والتداخل الدوائي:** يحدث تأثيرات معدية معوية خفيفة، وحساسية للضياء، ويجب تفاديها عند المرضى المعالجين بال SSRIs أو الذين يستعملون مثبطات ال MAO وهؤلاء ذوي قصة الاضطراب الذهاني الثنائي القطب

J. **البلميط saw palmetto:**

1. **طبيعته:** البلميط مشتق من ال Serenoa repens أو sabal serrulata ويحتوي الفيتوستيرول وكحول أليفاتي (مركب هيدروكربوني ذو سلسلة)، اليولي بريتز والفلافونويد.
2. **فارماكولوجيته:** أظهرت الدراسات في الزجاج بأنه يثبط 5α- reductase ويعاكس الأندروجين على مستقبلاته، وقد أظهرت الدراسات السريرية للبلميط في حال فرط تصنع البروستات السليمة أنه يحسن من الوظيفة البولية ومن الصبيب البولي. وعند مقارنته مع finasteride عند مرضى فرط تصنع البروستات السليم. وجد أن البلميط لا يخفض المستضد النوعي للبروستات (PSA) أو الديهيدروتستيرون. ولكن يبدو أن سوء الوظيفة الجنسية أقل حدوثاً بالبلميط مقارنة مع ال finasteride. بينما التحسن السريري لحالة فرط تصنع البروستات السليم الناجم عن البلميط هو أقل من التحسن التالي للمعالجة بحاصرات المستقبلات ألفا.
3. **السمية والتداخل الدوائي:** يحدث ألم بطني واضطراب هضمي ونقص الرغبة الجنسية، صداع وارتفاع ضغط شرياني بنسبة أقل من 3٪.

> مهارة حقلية: الأدوية ذات المصدر النباتي
>
> **يتم تنظيم العديد من الأدوية الشائعة بشكل منضبط من قبل الهيئات الحكومية مثل FDA،التي تستخرج من النباتات. كم عدد هذه المركبات التي باستطاعتك تحديدها؟** *أجوبة هذه المهارة الحقلية في آخر هذا الفصل.*

المواد الغذائية المنقاة

A. **ديهيدرو ايبي أندروستيرون (DHEA)**

1. **طبيعته:** يشتق ال DHEA بشكل رئيس من قشر الكظر، وهو طليعة أندروجينية ويتحول في الأنسجة المحيطية إلى الاستراديول تحت تأثير أنزيم ال Aromatase. في البلاسما، يتحول ال DHEA إلى سلفات DHEA (DHEAS)، لم يحدد وظيفة فيزيولوجية خاصة لكل من DHEA و DHEAS. ولكن مستويات ال DHEA تنقص مع تقدم العمر وفي بعض الحالات المرضية والتي منها الحالات المتقدمة من الإيدز، الداء السكري، الذأب الجهازي الحمامي (عند النساء).
2. **فارماكولوجيته:** يوصى باستعمال ال DHEA في استطبابات مختلفة، منها داء الزهايمر، أمراض القلب والأوعية، فرط كولسترول الدم، الداء السكري المقاوم على الأنسولين، يبطء أو يعاكس الشيخوخة، معالجة الأخماج الفيروسية والسرطانات ونقص الوزن. في أغلب هذه الاستطبابات لا يوجد دليل مثبت على فعالية ال DHEA. مثال: يزيد ال DHEA عند المسنين من الرجال التستوستيرون الحر بنسبة 5–10٪ لكن ذلك لم يترافق مع تحسن الوظيفة الجنسية.

   في الإيدز، أدى استعماله إلى زيادة وزن الجسم ولكن لم ينقص من التحميل الفيروسي، وقد أنقص من علامات الذأب الحمامي عند النساء المصابات به ولكنه سبب تأثيرات جانبية اندروجينية أدت إلى إيقافه في 60٪ قبل إتمام السنة الأولى من العلاج.
3. **السمية:** تعتمد تأثيراته الغدية على الجنس. عند النساء قبل سن اليأس، تحدث تأثيرات أندروجينية لأن ال DHEA ينقلب إلى تستوستيرون. عند الرجال اليافعين، تحدث تأثيرات أنثوية بسبب تحوله إلى الاستراديول. إن ارتفاع مستويات التستوستيرون عند الرجال المسنين تسبب بتوجه الاهتمام لاحتمال حدوث فرط تصنع البروستات والسرطان، على الرغم من عدم كفاية الدراسات السريرية. بشكل مشابه عند النساء بعد سن اليأس، فقد أظهرت التقارير أن هناك زيادة في خطورة حدوث سرطان الثدي وأمراض القلب والأوعية مرافقة لازدياد المستويات البلاسمية لل DHEA وDHEAS.

B. **الميلاتونين:**

1. **طبيعته:** هو مشتق سيرتونين ينتج بشكل رئيس في الغدة الصنوبرية. يعتقد أنه ينظم دورات النوم واليقظة، وتحرره يتوافق مع الظلام (9 مساءً حتى 4 الصباح) وله أفعال أخرى تشمل: مانع للحمل، الوقاية

من الشيخوخة، الوقاية من الشدة التاكسدية، ويعالج السرطان، الاكتئاب، والخمج بالإيدز.

2. **فارماكولوجيته:** استعمل الميلاتونين بشكل واسع لمعالجة اضطراب النظم اليومي في جسم الإنسان بعد إثارة (circardian rhythms) وكعلاج بديل في القلق والتعب والإثارة. أظهرت الدراسات السريرية تحسن المزاج، وتسرع في الشفاء، وتنقص من التعب خلال اليوم.

يسهل التعرض لضوء النهار تنظيم دورة النوم - يقظة. يحسن الميلاتونين بدء النوم، ومدته ونوعيته عندما يعطى للمرضى المصابين باضطراب النوم.

3. **السمية والتداخل الدوائي:** تركين ونعاس في اليوم التالي وصداع، قد يثبط الميلاتونين من ذروة إفراز LH في منتصف الدورة الطمثية ويجب عدم استعماله عند الحامل أو النساء اللواتي يحاولن الحمل. وكونه ينقص من مستويات البرولاكتين لذا يجب أن لا يستعمل عند المرضعات.

الأسئلة:

التوجيهات: إن كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارات. اختر حرفاً واحداً أو متمم بحيث يشكل الإجابة الأفضل لكل حالة:

1. أي من العبارات التالية الهامة حول استعمال المنتجات العشبية في الـ USA تعتبر صحيحة؟
   (A) مصنفة كمستحضرات للحمية
   (B) المنتجات العشبية ليست نقية
   (C) يتم توسيم هذه المنتجات تحت إشراف الـ FDA
   (D) هي مستحضرات آمنة
   (E) كل هذه العبارات صحيحة

2. تناولت بشكل عارض نوع من الفطور عُرِفَ بفطر *Amanita phalloides*. فأي من الأعشاب التالية الأكثر احتمالاً أن يقي من الأذية الكبدية؟
   (A) Echinacea
   (B) Ginkgo
   (C) Pennyroyal
   (D) Milk thistle
   (E) Saw palmetto

3. أي من العبارات التالية حول الإفدرا غير صحيحة؟
   (A) تحرر المركبات الكيميائية النورابيي نفرين من النهايات العصبية الودية
   (B) مفيدة كمضادة للاحتقان الأنفي
   (C) قد تسبب الجرعات العالية موت مفاجئ ناجم عن اضطرابات نظم القلب
   (D) إن Ma-huang هو أحد أسماء الخلاصات النباتيةمن *genus Ephedra*
   (E) يفيد كمساعد للنوم

4. تعاني من الشقيقة وأشار عليك صديقك المختص بالعلاج النباتي لاستعمال نبتة تدعى *Tanacetum parthenium*، بقوله بأن الأوراق الطازجة من هذا النبات قد تفيدك. إحدى هذه النباتات يناسب ذلك هو:
   (A) Ecthinacea
   (B) Fever few
   (C) Kava
   (D) St. Jon's wort
   (E) Sassafras

5. أي من العبارات التالية حول الـ Kava غير صحيح؟
   (A) تستخرج من جذور نبات الفليفلة
   (B) تفيد في تدبير حالات القلق الحاد
   (C) قد تسبب فرط توسف الراحتين وأخمصي القدمين
   (D) تقوي من تأثير الإيتانول ومثبطات الجملة العصبية المركزية
   (E) تستعمل كمشروب للمناسبات الاحتفالية في الـ Polynesia (جزر الباسيفك)

6. أي من الأدوية التالية أكثر تشابهاً مع مركبات الفعّالية نفسياً لنبته القديس جون من حيث آلية التأثير؟
   (A) Alprazolam
   (B) Fluoxetine
   (C) Levodopa
   (D) Methylphenidate
   (E) Selegiline

7. مستحضر الحمية الحاوي على الـ DHEA أثبت فعاليته العلاجية في تدبير
   (A) حب الشباب
   (B) البيلة السكرية التفهة
   (C) الشعرانية عند الإناث
   (D) تخلخل عظام ما بعد سن اليأس
   (E) الذئبة الحمامية الجهازية

8. أي من المركبات التالية تبين فائدتها في تدبير أعراض التعب والإثارة (Jet lag)؟
   (A) DHEA
   (B) Garlic
   (C) Ginseng
   (D) Melatonin
   (E) Sassafras

9. إن العديد من المنتجات النباتية التقليدية تستعمل كأدوية معروفة بإحداثها لتأثيرات غير مرغوبة. أي من هذه الثنائيات نباتية: سمية خاطئة؟
   (A) charparral: سمية كبدية
   (B) Germander: التهاب كبدي
   (C) Milk thistle: ابيضاض دم
   (D) Pennyroyal تخثر داخل الأوعية المنتشر
   (E) Royla Jelly: كآق تحسسي

10. أي من المركبات التالية تعزز الوظيفة المناعية في الزجاج والتجارب السريرية وينقص من أعراض الزكام الحاد؟
   (A) Echinacea
   (B) Feverfew
   (C) Garlic
   (D) Melatonin
   (E) Milk thistle

الأجوبة:

1. على الرغم من الأنظمة المهتمة بالمستحضرات الغذائية النباتية التي صدرت من قبل FDA، لا يوجد منظمات غذائية لتقييم فعالية و نقاوة المنتجات العشبية. مثل هذه المواد يجب أن لا تقدم كمستحضرات آمنة للمستهلك. الجواب **(E)**.
2. يحتوي الـ Milk Thistle على مركبات قد يكون له تأثيرات حامية للخلية ضد الذيفان الكبدي الموجود في فطر الأمانيتا. الجواب **(D)**.
3. تحتوي خلاصات الإفدرا على الإفدرين، المنبه للجملة العصبية المركزية وهو مضاد استطباب عند الأشخاص المصابين بالأرق. قد تكون التأثيرات المحيطية للإفدرين الناجمة عن فرط الجرعة مميتة. الجواب **(E)**.
4. أظهرت العديد من التجارب السريرية أن أوراق الإقحوان (feverfew) المجففة. المفرزة أو المجففة هوائية تنقص من الصداع والغثيان عند المرضى الذين يعانون من الشقيقة. الجواب **(B)**.
5. فيما يتعلق الـ Kava في حالات القلق، الكلمة الهامة من العبارة هي (الحادة). حيث أن الـ Kava تمتلك تأثيرات حالة للقلق ربما تعادل تأثير النزوديازبينات. و بدء تأثيرها بطيء. غالبية المرضى يستجيبون بعد 4-8 أسبوع من المعالجة. الجواب **(B)**.
6. تحتوي الخلاصات المستخرجة من أزهار القديس جون مواد كيميائية ذات تأثير مضادة للاكتئاب. أظهرت الدراسات في الزجاج بأن تلك المواد الكيميائية تتداخل مع عود الالتقاط العصبي للوسائط العصبية الأمينية بطريقة مشابهة للآلية التي تعمل بها مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة. الجواب **(B)**.
7. يمتلك DHEA فائدة علاجية عند النساء المصابات بالذئبة الحمامية، بشكل مؤقت على الأقل. ويتوقع ظهور تأثيرات أندروجينية ناجمة عن تشكل التستوسترون والتي تشمل حب الشباب والشعرانية عند إعطائها للنساء ما قبل سن اليأس. قد يمتلك الـ DHEA قيمة في الداء السكري وليس البيلة التفهة السكرية. لا يعرف فيما لو أن الـ DHEA يفيد في تخلخل العظام بعد سن اليأس. ولكن النساء بعد سن اليأس مع مستويات عالية من DHEA تكون لديهم خطورة كبيرة للتعرض للسرطان وأمراض القلب. الجواب **(E)**.
8. تستطيع الحصول على الثوم بنفسك. ولكن المركب الذي يساعد في التعب والإثارة هو الميلاتونين. الجواب **(D)**.
9. يعتبر الـ Milk thistle غير سام بشكل ملحوظ. في الدراسة على الجرذان. وجد أنه ينقص من بداية وتفاقم سرطان الجلد. الجواب **(C)**.

10. إن العصير الطازج المركز من الأجزاء الهوائية من الـ *Echinacea purpurea* تبين أنه ينقص بشكل ملحوظ أعراض الزكام الحاد وينقص من زمن الاستشفاء. الجواب (A).

مهارة حفظية: الأدوية ذات المصدر النباتي

إن التطبيق السريري للأدوية ذات المنشأ النباتي قد ساهمت بشكل كبير في الطب التقليدي. من هذه المركبات: atropine, aspirin, etoposide, ergotamine, ergonovine, ephedrine, digoxin, morphine, reserpine, scopolumine, taxanes, vincristin, methysergide, (مثل Paclitaxel) tubocurarine, vinblastie.

الملحق I

قائمة بأسماء الأدوية

إن القائمة التالية تشمل مجموع الأدوية الأكثر احتمالاً أن تأتي في الامتحانات، بعض منها قديم والبعض الآخر جديد تماماً. إن الوصف باختصار سوف يعطى مراجعة سريعة، يمكن استخدام هذه القائمة بطريقتين الأولى، يغطى عمود خصائص الدواء وتختبر القدرة على تذكر المعلومات حول الأدوية منتقاة بشكل عشوائي من العمود الأيسر الثانية، تغطية العمود الأيسر ومحالة تسمية الدواء الذي يتلاءم مع الخصائص الموصوفة.

المختصرات الشائعة: ANS: الجملة العصبية الذاتية، AV: شرياني وريدي، BP: ضغط دموي، CHF: قصور قلب احتقاني CNS: الجملة العصبية المركزية، CV: الجملة القلبية الوعائية. DMARD: الدواء المضاد للداء الرثواني المعدل للمرضى، ECG: تخطيط قلب كهربائي، ENS: الجملة العصبية المعوية EPS: الجملة خارج الهرمية، GI: المعدة والأمعاء (الهضم)، HR: نظم القلب، HTN: ارتفاع ضغط شرياني، MI: احتشاء عضلة قلبية، NSAID: دواء مضاد للالتهاب غير ستيروئيدي، PANS: الجملة العصبية نظيرة الودية. RA: التهاب المفاصل الرثواني، SANS: الجملة العصبية الودية، TNF: العامل المنخر الورمي، *Tox*: السمية، TCA: مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.

اسم الدواء	الخصائص
Abciximab	جسم ضدي وحيد. المستمرة (Hab) لمستقبل الفيبرين (غليلوبروتين IIIa/IIb) الموجود في الصفيحات الدموية. تستعمل للوقاية بعد الرأب الوعائي الإكليلي (angioplasty) وفي المتلازمة الإكليلية الحادة. Eptipibatide وTiropiban يمتلكان تأثير مشابه على هذا المستقبل بتثبيط متصالب للصفيحات.
Acetaminophen	مسكن خافض للحرارة، مثبط للسيكلو أكسيجناز ضعيف جداً، وليس مضاداً للالتهاب، أقل إحداثاً للاضطراب الهضمي من الأسبرين ولكنه أخطر في حال فرط جرعته. *Tox*: تنخر كبدي، *الترياق: acetylcysteine*.
Acetazolamide	مدر مثبط لأنزيم الانهيدراز كربونيك على مستوى الأنبوب المعوج القريب (PCT)، يحدث إدراراً لـ $NaHCO_3$، ينجم عنه نضوب البيكربونات ولذلك تأثيره ذاتي محدود. يستعمل في الزرق وداء الجبال المرتفعة. *Tox*: شواش حسي اعتلال دماغي كبدي. Dorzolamide وbrinzolamide مشابهات ذات تطبيق موضعي من أجل الزرق.
Acetylcholine	دواء رئيس مقلد للقدرة الكولنرجية، ناقل في CNS, ENS وجميع العقد ANS، المشابك ما بعد العقد النظيرة الودية، الألياف ما بعد العقد الودية في الغدد العرقية واللوحة المحركة في العضلات الهيكلية.
Acyclovir	مضاد فيروسي، يثبط تركيب الـ DNA في الحلأ البسيط (HSV) وداء المنطقة (VZV). يتطلب تفعيل بواسطة تيميدين كيناز الفيروس (سلالات TK^- مقاومة عليه). *Tox*: تأثيرات سلوكية، سمية كلوية (بللورية) ولكنه لا يثبط نقي العظام. Famciclovir, penciclovir, valacyclovir مركبات مشابهة ولكن ذات أنصاف أعمار حيوية أطول.
Adenosine	مضاد لاضطراب النظم القلبي: غير مصنف (المجموعة V). يعطى حقناً خلالياً فقط، يحدث فرط استقطاب في نسج العقدة الأذينية البطينية: يحصر النقل لمدة 10-15 ثانية. يستعمل في اضطراب النظم القلبي بعود الدخول العقدي *Tox*: هبوط ضغط شرياني وتوهج.
Albuterol	مقلد نموذجي لمستقبل β_2، الاستعمال الهام له في الربو القصبي، *Tox*: تسرع قلبي، رجفان، اضطراب نظم قلبي، من الأدوية الأخرى ذات التأثير المشابه: Terbutaline, Salmeterol, metoproterenol.
Alendronate	من مركبات Bisphosphonate المثبتة للبنى العظمية وتزيد من كثافة تمعدن العظام.

تستعمل في تخلخل العظام لدى النساء بعد سن اليأس والمحدث بالستروئيدات. *Tox*: تقرح مريئي، من مركبات Bisphosphondts الأخرى (مثل pamidronate, etidronate) تستعمل فى داء باجيت.

Allopurinol
مضاد للنقرس، مثبط لأنزيم اكزانتين أوكسيداز، ينقص إنتاج حمض البول. يستعمل فى النقرس وكعلاج إضافى فى المعالجة الكيمائية للسرطان.

Alprazolam
مركب بنزوديازيبيني منوم، يستعمل بشكل واسع في حالات القلق، اصطفائي في هجمات الهلع والرهاب، وقد يمتلك تأثيرات مضادة للاكتئاب. *Tox*: اعتماد نفسي وفيزيائى، يمتلك تأثيرات تساندية مع مثبطات الجملة العصبية المركزية.

Alprostadil
مشابه للبروستاغلاندين E_1 (PGE_1). تستعمل في سوء وظيفة الانتصاب.

Alteplase (rt-PA)
حال للخثرة، مفعِّل للبلاسمينوجين النسيجي المتأشب البشري. يستعمل في احتشاء العضلة القلبية الحاد (ولإعادة فتح الشريان الإكليلي المسدود)، الصمامة الرئوية، السكتة الدماغية. *Tox*: نزف.

Amiloride
مدر موفر للبوتاسيوم، يحصر أقنية Na^+ في الأنبوب البولي الجامع القشري (CCT). *Tox*: فرط بوتاسيوم الدم.

Anrodarone
مضاد اضطراب نظم قلبي من المجموعة IA وIII، واسع الطيف يحصر أقنية الصوديوم، البوتاسيوم والكالسيوم، ومستقبلات بيتا. ذو فعالية عالية ونصف عمر حيوي طويل جداً (أسابيع إلى أشهر). *Tox*: ترسب بالأنسجة قصور أو فرط نشاط درقي، تليف رئوي.

Amiodarone
مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة (TCA)، يحصر عود النقاط النورابيي نفرين والسيروتونين. *Tox*: شبيه بالأتروبين، هبوط ضغط انتصابي، تركين، اضطراب نظم قلبي بفرط الجرعة، تأثيرات تساندية مع مثبطات CNS. من TCAs الأخرى Imipramine، clomipramine، doxepin.

Amoxicillin
بنسلين، ذو طيف أوسع من البنسلين G وفعالية مشابهة للأمبيسلين ولكن جاهزيته الحيوية الفموية أكبر، وأقل تأثيرات جانبية على الأنبوب الهضمي من الأمبيسلين. يتحسس من البنسليناز ما لم يستعمل مع Clovulanic acid *Tox*: التحسس للبنسلين.

Amphetamine
يؤثر بشكل غير مباشر كمقلد للودي، يزيح الكاتيكولامينات المختزنة في النهايات العصبية. ذو تأثيرات منبهة لـ CNS ملحوظة، يساء استعماله بنسبة عالية، يستعمل في اضطراب نقص الانتباه المرافق لفرط النشاط، تحدث المعالجة قصيرة الأمد نقص وزن، ونوم انتيابى. *Tox*: نفاس، HTN، MI واختلاجات.

Amphotericin B
مضاد فطري، دواء بوليني مفضل في الأخماج الفطرية الجهازية، يرتبط مع الأرغوستيرول فيسبب اضطراب في نفوذية الغشاء الخلوي الفطري. *Tox*: قشعريرة، حمى، هبوط ضغط دموي سمية كلية (معتمد على الجرعة، أقل حدوثاً بالأشكال ذات الجسيمات الشحمية).

Ampicillin
بنسلين، ذو طيف أوسع من البنسلين G، متحسس على البنسليناز ما لم يشرك مع Sulbactam. ذو فعالية مشابهة مع البنسلين G، بالإضافة لفعالية ض *الايشريشيا الكولونية، المستدمية النزلية، المتقلبات، الشيغلا*. ذات تأثير تساندي مع الامينوغلوكوزيدات ضد الانتروباكتر والليستريا. *Tox*: التحسس على البنسلين، تأثيرات غير مرغوبة هضمية أكثر من باقي البنسلينات، اندفاع جلدي حطاطي بقعي.

Anastrozole
مثبط رئيس لـ aromatase يستعمل في السرطانات المعتمدة على الأستروجين. Letrozole مركب مشابه.

Aspirin
دواء رئيسي في مجموعة NSAID. يثبط السيكلواكسجيناز COX1 وCOX2 بشكل غير عكوس، عامل فعّال كمضاد للصفيحات إضافة لفعله الخافض للحرارة والمضاد للالتهاب. *Tox*: تقرحات هضمية، تحسسي، تقبض قصبي، وانسمام بالسيالسيسلات

Atenolol
حاصر لمستقبلات β_1 اصطفائي. ذو حلولية منخفضة في الدسم، تأثيرات CNS أقل، يستعمل في HTN (تسميات حاصرات β_1 الاصطفائية تبدأ بالـ A حتى M ما عدا Labetolol، Carvedilol وCarteolol). *Tox*: بطء قلبي، حصار AV، قصور قلبي احتقاني.

Atropine
دواء رئيسي حاصر للمستقبلات الكولنرجية الموسكارينية، منحل بالدسم، له تأثيرات CNS. *Tox*: أحمر مثل الشوندر، جفاف مثل العظم، وأعمى مثل الخفاش، وجنون مثل بائع القبعات، احتباس بولي، توسع حدقة. Cyclopetolate، Tropicamide، مركبات مضادة للموسكارين في طب العيون، ذات تأثير أقصر من الأتروبين (بضع ساعات أو أقل)، تسبب توسع حدقة وشلل العضلة الهدبية.

Azithromycin	صاد حيوي من الماكروليدات، مشابه للاريثروميسين ولكنه ذو فعالية أقوى ضد *المستدميات النزلية -كلاميديا، والعقديات*، ذو نصف عمر حيوي طويل نتيجة تراكمه النسيجي، إطراحه بولي. *Tox*: اضطراب هضمي، ولكنه لا يثبط استقلاب الدواء.
Baclofen	مشابه للـ GABA، فعّال فموياً، حال للتشنج العضلي، يفعّل مستقبل الـ $GABA_B$ في النخاع الشوكي.
Benzatropine	دواء رئيس مضاد للموسكارين مركزي التأثير من أجل داء باركنسون. *Tox*: فرط التأثير المضاد للموسكارين.
Bethanechol	مقلد موسكاريني، استركولين مع مقاومة جيدة ضد الكولين استراز، يستعمل في استرخاء الأمعاء والمثانة. *Tox*: تأثيرات موسكارينية مفرطة. الـ Carbachol هو استر آخر، غير اصطفائي مقلد موسكاريني ونيكوتيني يستعمل من أجل الزرق.
Botulinum	ذيفان سمي، ينتج من قبل *المطثيات الصعبة*، يتداخل مع الـ Synaptobrevin فيحصر تحرر الأستيل كولين من حويصلاته. *Tox* : شلل عصبي عضلي.
Bromocriptine	مشتق أرغوتي، مقلد دوباميني في CNS، يثبط تحرر البرولاكتين. دواء بديل في بداء باركنسون وفي فرط برولاكتين الدم. *Tox*: CNS، عسرة حركة، هبوط ضغط دموي.
Bupiracaine	من الأدوية الرئيسة المخدرة الموضعية الأميدية ذات التأثير المديد. *Tox*: ذو تأثيرات سمية قلبية أكبر من غالبية المخدرات الموضعية.
Buspirone	حال للقلق، دواء غير نموذجي مع مستقبلات $5HT_{1A}$، بطيء بعد التأثير (1–2 أسبوع) يقوي تأثيرات مثبطات CNS بشكل ضئيل والتي تشمل الايتانول، إساءة استعماله مهملة.
Captopril	دواء رئيس مثبط لأنزيم التحول الانجيوتانسي، يستعمل في HTN، اعتلال الكلية السكري، وCHF. *Tox*: فرط بوتاسيوم الدم، أذية كلوية مميتة، سعال، من أدوية الـ Prils الأخرى quinapril, Lisinopril, enalapril, benzepril.
Carbamazepine	ومضاد للاختلاج، يستعمل في الاختلاجات الجزئية والمقوية الارتجاجية، يحصر أقنية الصوديوم في الأغشية العصبية هو الدواء المفضل في الألم العصبي لمثلث التوائم، دواء احتياطي في الاضطراب ثنائي القطب. *Tox*: تثبط CNS سمية دموية، تحريض الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء، مشوه للأجنة.
Carvedilol	حاصر أدرنرجي، مؤلف من اثنان من الماكبات (Isomers)، أحدهما مثبط غير اصطفائي لبيتا والآخر حاصر لألفا – 1 (α_1-). من المحتمل أنه يمتلك تأثير مضاد للأكسدة يطيل مدة الحياة في الـ CHF.
Cefazolin	دواء رئيس من الجيل الأول للسيفالوسبورين، مثبط لتركيب جدار الخلية مبيد للجرثوم من مجموعة البيتا لاكتام فعّال ضد المكورات إيجابية الغرام، *ايشريشيا الكولونية، كليبسيلا الرئوية* ولكنه لا يصل للـ CSF. *Tox*: تفاعلات تحسسية، تحسس متصالب مع البنسلين.
Cefoxitin	سيفالوسبورين من الجيل الثاني، فعّال ضد طيف واسع من الجراثيم سلبية الغرام فيها اللاهوائيات (*العصوانيات الهشة*). لا يصل للـ CNS. Cefotefan مركب مشابه.
Ceftriaxon	سيفالوسبورين من الجيل الثالث، فعّال ضد العديد من الجراثيم بما فيها المكورات الرئوية والمكورات البنية (الدواء المفضل)، والعصيات سلبية الغرام. يصل للـ CNS ويستعمل في التهاب السحايا الجرثومي الـ Cefotaxime وCeftazidime من السيفالوسبورينات الأخرى الجيل الثالث.
Cellecoxib	مثبط اصطفائي للـ COX-2، يؤثر بشكل رئيس في الأنزيمات الخلوية المسؤولة على الالتهاب. يستعمل في التهاب المفاصل الرثواني والاضطرابات الالتهابية الأخرى. *Tox*: سمية للـ GI، ولكن أقل من الأسبرين وباقي NSAIDS. Refecoxib مركب مشابه.
Chloramphenicol	صاد حيوي، واسع الطيف، يثبط تركيب البروتين (50S)، استعماله محدود كدواء احتياطي من أجل التهاب السحايا الجرثومي، الأخماج الناجمة عن اللاهوائيات، السالمونيلات. *Tox*: تثبيط نقي عظم غير عكوس، فقر دم لا مصنع، متلازمة الطفل الرمادي.
Chloroquine	مضاد للملاريا، مبيد للمتقسمات الدموية يستعمل في المعالجة والتثبيط الكيميائي *للمصورات المنجلية* المتحسسة عليه. يرتبط مع الـ hemin مسبباً سوء وظيفة أغشية الخلية، تنجم المقاومة عليه نتيجة خروج الدواء بواسطة مضخة الغليكوبروتين - P. *Tox*:

اضطراب هضمي واندفاع جلدي بالجرعات المنخفضة بينما تحدث الجرعات العالية اعتلال أعصاب محيطي، آفات جلدية، ضعف سمعي وبصري، سمية قلبية شبيهة بالكينين.

Chlorpheniramine	دواء رئيس مضاد للهستامين حاصر لـ H_1 من الجيل الأول. *Tox*: تركين خفيف، تأثير قليل كمضاد للموسكاين.
Chlorpromazine	دواء فينوتيازيني مضاد للنفاس، يحصر غالبية مستقبلات الدوبامين في الـ CNS. *Tox*: شبيه بالأتروبين، سوء وظيفة Eps، فرط برولاكتين الدم، هبوط ضغط انتصابي، تركين، اختلاجات (فرط الجرعة)، تأثيرات تساندية مع مثبطات CNS الأخرى.
Cimetidine	دواء رئيس حاصر لـ H_2، يستعمل في الداء القرحي الحمضي. *Tox*: يثبط الاستقلابي الكبدي للدواء، ذو تأثيرات مضادة للأندروجين. مشابهات أقل سمية: nizatidine, famotidine, ranitidine.
Ciprofloxacin	صاد حيوي من الفلوروكينولونات، مبيد للجراثيم مثبط للتوبوايزوميراز، فعال ضد *الايشيرشيا الكولونية المستدمية النزلية، كامبيلوباكتر، انتروباكتر، العصيات الزرق، الشيغلا*. *Tox*: سوء وظيفة CNS، اضطراب GI، حجم إضافي، سوء وظيفة الكولاجين (تفادي استعماله عند الأطفال والنساء الحوامل). *التداخلات*: يثبط استقلاب الكافئين، التيوفيللين والورفارين.
Cisplastin	مضاد للسرطان من العوامل المؤلكة الحاوية على الـ Platinum. يستعمل في الأورام الصلبة (مثل الخصيتين والرئة). *Tox*: سمية عصبية وسمية كلوية. الـ Carboplatin مركب مشابه.
Clindamycin	صاد حيوي من الليتكوزاميد، مثبط لنمو الجراثيم مثبط لتركيب البروتين (50S). فعّال ضد المكورات إيجابية الغرام، *العصوانيات الهشة* *Tox*: اضطراب هضمي، التهاب كولون غشائي كاذب.
Clomiphene	مقلد جزئي للأستروجين، تركيبي يستعمل في العقم يحرض على الإباضة، قد يسبب تعدد الولادات.
Clonidine	مقلد لـ α_2 يؤثر مركزياً فينقص من التنبيهات الصادرة من SANS، يخفض الضغط الدموي، يستعمل في HTN وحالات الاعتماد الدوائي. *Tox*: تركين خفيف، توقفه المفاجئ يؤدي لظاهرة ارتداد ارتفاع الضغط الشرياني.
Clozapine	مضاد نفاسي غير نموذجي، ألفته قليلة تجاه مستقبلات D_2 الدوبامينية، وهو ذو ألفة عالية تجاه مستقبلات 5-HT_{2A} تأثيرات غير المرغوبة خارج الهرمية أقل من باقي مضادات النفاس. *Tox*: تأثيرات ANS، نقص المحببات (غير متواترة ولكنها هامة).
Cocaine	مقلد ودي غير مباشر التأثير، يحصر عود التقاط الأمين في النهايات العصبية. مخدر موضعي (نوع استري). منبه هام لـ CNS، شمق يؤهب لإساءة استعماله والاعتماد بنسبة عالية. *Tox*. نفاس، اضطراب نظم قلبي. اختلاجات.
Colchicine	مثبط للأنابيب الدقيقة، ينقص حركية وبلعمة الـ WbCs في المفاصل الالتهابية الملتهبة بالنقرس. يفيد في النقرس الحاد. *Tox*: هضمية (غالباً شديدة)، أذية كبدية وكلوية.
Cyclophosphamide	مضاد للتشؤ الورمي، مثبط للمناعة، عامل مؤلكل غير نوعي للحلقة الخلوية. *Tox*: تساقط أشعار، اضطراب هضمي، التهاب مثانة نزفي، (يستعمل mesna)، مثبط لنقي العظام.
Cyclosporine	مثبط للمناعة، صاد حيوي، يثبط تركيب الانترلوكينات والانترفيرون غاما، يثبط تفعيل الخلية التائية. *Tox*: سمية كلوية (محددة بالجرعة) شمرانية، ارتفاع ضغط شرياني، اختلاجات (فرط الجرعة)، ليس مثبط لنقي العظام.
Cytokines	مستحضرات تنتج بتقنية تأشب الـ DNA، aldesleukin (IL-2) يستعمل في سرطان الكلية)، الاريثروبيوتين epoetin alfa: يستعمل في فقر الدم). filgrastim (G-CSF: يستعمل في نقص العدلات). ألفا انترفيرون (يستعمل في التهاب الكبد B و C والسرطان). انترفيرون بيتا (يستعمل في التصلب العديد)، غاما انترفيرون (يستعمل في نقص الصفيحات)، thrambopoietin (يستعمل في نقص الصفيحات) و sargramostim (GM-CSF: يستعمل في نقص العدلات).

Dantrolene	مرخي عضلي، يحصر تحرر Ca^{2+} من الشبكة الهيولية في العضلات الهيكلية. يستعمل في التشنج العضلي (الشلل الدماغي، التصلب العديد، أذيات النخاع)، والمعالجة الإسعافية لفرط الحرارة الخبيث.
Desmopressin	مشابه لـ ADH، اصطفائي لمستقبلات V_2، يستعمل في البيلة التفهة النخامية ويزيد العامل الثامن في الاضطرابات النزفية.
Dexamethasone	ستروئيد قشري سكري، قوي جداً، طويل مدة التأثير، لا يمتلك فعالية معدنية قشرية البيتاميتازون مشابه، والتريام سينولون نصف عمره أقصر.
Diazepam	دواء بنزوديازيني رئيس، يرتبط مع مستقبلات. BZ على مستقبل الـ $GABA_A$ المرتبط بقناة الكلور الشاردية، يسهل التأثيرات المثبطة لـ GABA من خلال ازدياد *تواتر* فتح القناة. استعمالاته: حالات القلق، نزع سمية الايثانول، التشنج العضلي الحالات الصرعية، *Tox*: اعتماد، تأثيرات تساندية مع باقي مثبطات CNS.
Didanosine (ddI)	مضاد فيروسي، مثبط نيكليوزيدي لأنزيم التناسخ المعكوس في H1V (NRT1). يستعمل مع الأنظمة العلاجية. *Tox*: اعتلال أعصاب محيطي، التهاب بنكرياس، من NRT1 الأخرى: Lamivudine (3TC) Stavudine (d4T) Zalcitabin (ddC)، والدوار الرئيسي Zidovudine (أنظر أدناه).
Digaxin	غليكوزيد قلبي، دواء ذو تأثير إيجابي في تقلص العضلة القلبية يستعمل من أجل قصور القلب الاحتقاني (CHF). نصف عمره 40 ساعة، إطراحه بولي، يثبط Na^+/K^+ ATPOS، أيضاً يمتلك تأثير نظير ودي قلبي. *Tox*: اضطراب نظم قلبي ناجم عن فرط تحميل الكالسيوم، قلق وعدم راحة هضمية. Digitoxin. نصف عمره 168 ساعة، يطرح في الصفراء (جزئياً مثل الايجوكسين).
Diloxanide	مضاد للأوالي، يستعمل كعلاج مفرد في الداء الأميبي المعوي اللاعرضي ويستعمل الميترونيدازول في الأشكال الخفيفة إلى المتوسطة من المرض.
Diphenhydramine	دواء رئيس مضاد هستاميني حاصر لـ H_1، يستعمل في حمى العلف، داء الحركة، سوء الحركة، *Tox*: مضاد موسكاريني، حاصر لألفا الأدرنرجي، مركن.
Dopamine	ناقل عصبي ودواء مقلد على مستوى المستقبلات الدوبامينية، يستعمل في الصدمة ليزيد من الجيب الدموي الكلوي (جرعة منخفضة) وله تأثير إيجابي على تقلص العضلة القلبية (جرعة متوسطة).
Doxorubicin	مضاد للتشؤ الورمي، انثراسيكليك غير نوعي للحلقة الخلوية، يتدخل في الأسس المزدوجة مؤدياً إلى اضطراب وظائف الـ DNA، يثبط التوبوايزوميراز، ويشتمل جذور سامة للخلية. *Tox* قلبية (فكر بالـ dexrazoxane)، مثبط لنقى العظام، Daunorubicin مشابه له.
Doxycychine	صاد حيوي من مجموع التتراسيكلين، يثبط تركيب البروتيني (30S)، أكثر فعالية من باقي التتراسيكلينات ضد الكلاميديا وداء لايم. بشكل غير مشابه لباقي التتراسيكلينات فهو يطرح عن طريق البراز. *Tox*: أنظر التتراسيكلين.
Echothiophate	مثبط كولين استراز فوسفوري عضوي، أقل انحلالاً بالدسم من باقي مركبات الفوسفور العضوية، يستعمل موضعياً في الزرق.
Edrophonium	مثبط كولين استراز، قصير مدة التأثير جداً (15 دقيقة). يستعمل في تشخيص الوهن العضلي لتعريف ولتمييز نوب الوهن العضلي من النوب الكلوليزجية.
Efavirenz	مثبط غير نيكليوزيدي لأنزيم التناسخ المعكوس (NNRTI). يستعمل في الأنظمة المتشاركة من أجل الإيدز. *Tox*: اندفاع جلدي، تأثيرات CNS، NNRT1s الأخرى تشمل: delaviridine وnevirapine.
Enoxaparin	هيبارين ذو وزن جزيئي منخفض (LMWH). تأثيره الرئيس كمضاد للعامل العاشر (X). واختبار aPTT غير موثوق. تشمل المنتجات الشبيهة بـالـ LMWH: danaparoid, deltaparin*Tox*: النزف.
Etacaponl	مثبط لـ COMT، يعزز دخول الليفودوبا إلى أعصاب CNS، يستعمل كعلاج مساعد في داء باركنسون. *Tox*: يفاقم تأثير الليفودوبا. Tolcaponl: مشابه له في تأثيره ويستعمل ولكنه ذو سمية كبدية.
Ephedrine	مقلد ودي غير مباشر التأثير، مشابه للأمفيتامين ولكنه أقل تنبيهاً لـ CNS، ذو تأثير أكبر على العضلات الملساء. موجود في النبات (مثل Ma-huang). *Tox*: ارتفاع ضغط شرياني سكتة دماغية واحتشاء عضلة قلبية.

Epinephrine	دواء رئيس مقلد للمستقبلات الأدرنرجية منتج من لب الكظر وبعض الأعصاب العصبية المركزية. ذو ألفة تجاه جميع مستقبلات ألفا وبيتا. يستعمل في الربو القصبي، وكمعيد للتوازن الدموي وعلاجي مشارك في التخدير الموضعي، هو العلاج المفضل في التأق. *Tox*: تسرع قلبي، ارتفاع ضغط شرياني، احتشاء قلبي، وذمة رئة، ونزف.
Ergote alkaloids	Ergonovine، يطيل من تقلص العضلة الرحمية. يستعمل في النزوف ما بعد الولادة (الخلاص) وفي الشقيقة يسبب الـ Ergotamine تقبض وعائي دموي مديد، تقلص رحمي، يستعمل في الشقيقة. *Tox*: تشنج وعائي (بما في ذلك الأوعية الإكليلية).
Erythromycin	صاد حيوي ماكروليدي، مثبط لنمو الجراثيم يثبط تركيب البروتين (5OS)، فعاليته تشمل المكورات إيجابية الغرام والعصيات إيجابية الغرام، *المتفطرات الرئوية*، *اللوجينلا الرئوية، والكلاميديا التراخومية*. *Tox*: يرقاني ركودي صفراوي (تفادي الـ estolate خلال الحمل)، يثبط الانزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء، يتداخل مع theophyliine, cisapride و warfarin
Etanercept	DMARD: بروتين مندمج متأشب يرتبط بالـ TNF. يمتلك الـ Infliximab (أنظر تحت عنوان Mabs) آلية تأثير مشابهة. فعّال بالحقن في RA ومن المحتمل في الأمراض الالتهابية الشديدة الأخرى *Tox*: تفاعل مكان الحقن يشمل الأحمرية، حكة، وتورم، واحتمال ازدياد نسبة الإنتان.
Ethanol	منوم مركن، تشمل تأثيراته الحادة ضعف المحاكمة، هزع، فقدان الوعي، توسع وعائي وتثبط قلبي وعائي وتنفسي. الاستعمال المزمن يؤدي إلى الاعتماد وسوء وظيفة العديد من الأجهزة في العضوية. لاحظ: الحرائك الإطراحية من النمط صفر.
Ethosuximide	مضاد اختلاج، يستعمل في صرع الغيبوبة، قد يحصر قناع الكالسيوم نموذج (T) في الأعصاب المهادية. *Tox*: اضطراب هضمية آمن أثناء الحمل.
Fenoldopan	مقلد لمستقبل الدوبامين - اصطفائي لـ D_1، يستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي حيث يخفض الـ BP.
Finasteride	مثبط ستروئيدي لـ 5-α reductase يثبط تركيب ديهيدروستوستيرون. يستعمل في فرط تصنع البروستات السليم وفي الصلع الذكري.
Flecainide	دواء رئيس مضاد لاضطراب النظم القلبي المجموعة IC. يستعمل في داء القلب البطيني واضطراب النظم الأذيني المتسارع في متلازمة وولف - باركنسون وايت. *Tox*: يحدث اضطراب نظم قلبي وينبه CNS.
Fluconazole	مضاد فطري اميدازولي، يثبط تركيب الارغوستيرول. يستعمل في داء المبيضات المريئي والمهبلي، في الفطار البرعمي الكرواني وفي الوقاية والمعالجة في التهاب السحايا الفطري. تشبه تأثيراته غير المرغوبة الكيتوكوناريول (أنظر أدناه)، ولكن أقل شدة.
Fludrocortisone	ستروئيد قشري سكري تركيبي، ذو فعالية عالية قشرية معدنية ومتوسطة قشرية سكرية، ذو مدة تأثير مديدة
Flumazenil	معاكس لمستقبل البنزوديازبين، يستعمل لمعاكسة التأثيرات المثبطة لـ CNS للبنزوديازبينات.
Fluorouracil	مضاد للتنشؤ الورمي، مضاد لاستقلاب. البيريميدين (نوعي للحلقة الخلوية). يسبب موت الخلية بنقص التيمين (thymine-less). يستعمل بشكل رئيسي في الأورام الصلبة والسطحية. *Tox*: اضطراب هضمي وتثبيط نقي العظام.
Fluoxetine	مضاد اكتئاب: مثبط لعود التقاط السيروتونين اصطفائي (SSRI). أقل تأثيرات غير مرغوبة على الـ ANS وأقل سمية قلبية من ثلاثيات الحلقة. *Tox*: منبه لـ CNS، سوء الوظيفة الجنسية، اختلاجات بفرط الجرعة متلازمة السيروتونين. مركبات SSRIs الأخرى: Citalopram، paroxetrne و sertraline.
Flutamide	معاكس لمستقبل الأندروجين، يستعمل في كارسينوما البروستات.
Foscarnet	مضاد فيروسي، فعّال ضد فيروسات الحلأ البسيط (CMV وHSV بما فيها سلالات TK^-) ليست مضاد للاستقلاب لا يتفعل. *Tox*: اضطراب شاردي، سمية كلوية اختلاجات بالجرعات الكبيرة.
Furosemide	دواء رئيس من مدرات العروة، يحصر الناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$ في القسم الصاعد الثخين (TAL)، ذو فعالية عالية، يستعمل في وذمة الرئة الحادة، الحالات الوذمية المعندة، فرط كالسيوم الدم، والـ HTN. Tox: سمية أذنية، فقدان K^+، نقص الحجم، ازدياد

حمض البول بالدم، حمض الايتاكرينك مركب مشابه ولكن يمتلك فعالية أقل على حمض البول.

Gabapentin مضاد اختلاجي، مشابه بنيوي لـ GABA يسهل تأثيراتها المثبط لـ CNS، يستعمل في الصرع الجزئي والألم العصبي المنشأ وفي الاضطراب ثنائي القطب. *Tox*: تركين، اضطراب حركة. من أجل الأدوية الأخرى المضادة للصرع انظر الفصل 24.

Ganciclovir مضاد فيروسي، فعّال ضد فيروسات الحلأ البسيط (CMV وHSV)، من أجل CMV يتطلب تفعيله الحيوي عن طريق فوسفوترانسفيراز الفيروس. *Tox*: تثبيط نقي عظام، سمية كبدية، وسمية عصبية.

Gemfibrozil خافض لشحوم الدم، ينبه الليبوبروتين ليباز في الخلايا البطانية والأنسجة المحيطية. يستعمل في فرط الشحوم الثلاثية وفرط الشحوم الثلاثي المختلط مع فرط الكولسترول. *Tox*: اضطراب هضمي، تحصي صفراوي واندفاعات جلدية.

Gentamycin دواء رئيس أمينوغلوزيدي، مبيد للجراثيم يثبط تركيب البروتين (30s)، فعّال ضد الجراثيم سلبية الغرام الهوائية. يمتلك نافذة علاجية ضيقة، يتطلب نقص جرعته في حال قصور الكلية. *Tox*: سوء وظيفة كلوية، سمية أذنية، جرعة واحدة يومياً منه فعّالة (تأثير متأخر للصاد الحيوي) وأقل سمية. Tobramycin, Amikacin مركبات مشابهة.

Glipizide خافض سكر الدم فموي، من الجيل الثاني من مركبات السلفونيل يوريا، قوي جداً. يحصر أقنية البوتاسيوم الشاردية في خلايا بيتا البنكرياسية، فيسبب زوال استقطاب وتحرر الأنسولين. *Tox*: هبوط سكر الدم، زيادة وزن، أدوية مشابهة: glyburide ومركبات سلفونيل يوريا القديمة (أنظر الـ Tolbutamde)

Glucagon هرمون مفرز من خلايا A البنكرياسية. يزيد سكر الدم عن طريق ازدياد cAMP. يستعمل في هبوط سكر الدم وهو الترياق في حال فرط جرعة حاصرات بيتا.

Guanethidine حاصر ما بعد عقدي للأعصاب الودي، يدخل النهاية العصبية عن طريق الالتقاط وتعاكس تأثيراته بالـ TCAs والكوكائين. *Tox*: هبوط ضغط انتصابي شديد، سوء وظيفة جنسية.

Haloperidol بوترفينون مضاد للنفاس، يحصر المستقبلات الدوبامينية D_2 الدماغية. *Tox*: سوء وظيفة EPS ملحوظة، فرط برولاكتين الدم، تأثيراته غير المرغوبة على ANS أقل من الفينوتازينات.

Halothane دوار رئيس مخدر عام، هيدروكربون هالوجيني استنشاقي. Tox: مثبط قلبي وعائي وتنفسي، ويرخي الألياف العضلية الهيكلية والملساء. تناقص استعماله بسبب التحسس القلبي تجاه الكاتيكولامينات وحدوث (نادر) لالتهاب الكبد.

Heparin مضاد تخثر، جزيء مبلمر كبير ذو فعالية مضادة للعامل العاشر ومضاد للترومبين. ذو بدء تأثير سريع، وهو مضاد تخثر في الحياة والزجاج. الترياق هو Protamine. أنظر أيضاً Enoxaparin.

Hydralazine خافض ضغط شرياني، موسع وعائي شرياني، فعّال عن طريق الفم، يستعمل في HTN ،CHF. *Tox*: تسرع قلبي، احتباس ماء وأملاح، متلازمة شبيهة بالذئبة.

Hydrochlorothiazide دواء تيازيدي مدر للبول، يؤثر على الأنبوب الملتوي البعيد (DCT) تحصر الناقل Na^+/Cl^- يستعمل في الـ HTN وCHF، والتحصي الكلوي. *Tox*: سلفاميدية، تزيد من شحوم الدم وحمض البول والغلوكوز، وتؤدي لضياع البوتاسيوم.

Hydroxychloroquine DMARD: ينقص الجذب الكيميائي للكريات البيض، يثبت الجسيمات الحالة، ويلتقط الجذور الحرّة. *Tox*: سمية أذنية، اعتلال عضلي، اعتلال عصبي، من DMARD الأخرى: الميتوتركزات، بردينزول، سلفا سالازين، وأملاح الذهب، البنسيلامين.

Imipenem صاد حيوي، Carbapenem فعّال ضد العديد من الجراثيم الهوائية، واللاهوائية، بما فيها المتعضيات المنتجة للبنسليناز، مبيد للجراثيم مثبط لتركيب جدار الخلية. يستعمل مع Cilastatin (التي تثبط الاستقلاب بواسطة ديهوروبيتيداز الكلوي). *Tox*: تحسسية (تحسس متصالب مع البنسلين). اختلاجات (بفرط الجرعة). Meropenem هو مركب مشابه ولكن لا يحتاج إلى cilastatin.

Indinavir مضاد فيروسي، يثبط بروتياز HIV (PI) يستعمل كمركب مشارك في أنظمة معالجة الإيدز. *Tox*: فقر دم، تحصي كلوي، اضطراب استقلابي، يثبط P450 المستقلبة للدواء، من مثبطات PIS الأخرى amprenavir، nelfinavir، ritonavir (مثبط رئيس لـ P450) وsaquinavir.

Indomethaein	دواء مضاد للالتهاب غير ستروئيدي، قوي جداً، يحتفظ به عادة للالتهاب الحاد (النقرس الحاد مثلاً)، وليس المزمن، بقاء القناة الشريانية عند الوليد. *Tox*: GI (نزوف)، أذية كلوية. من NSADs: الأسبرين، ايبوبروفين، كيتورولاك، نابروكسين، وبيروكسيكام.
Ipratropium	عامل مضاد للموسكارين، ارذاذ من أجل الربو القصبي، الداء الرئوي الانسدادي المزمن. موسع قصبي جيد عند 20–30٪ من المرضى. ليس فعّال مثل مقلدات β_2. *Tox*: جفاف فم.
Isoniazid	مضاد للمفطورات، دواء رئيسي في المشاركة العلاجية للسل، يستعمل كعلاج وحيد مفرد في الوقاية. تصفيته استقلابية عن طريق N - أستيل ترانسفيراز (متغايرة وراثياً). *Tox*: سمية كبدية (معتمدة على العمر)، اعتلال أعصاب محيطي (يعاكس بالبيريدوكسين)، انحلال دم (عند مرضى عوز G6PP).
Isoproterenol	منبه لمستقبل β_1 وβ_2 الكاتيكولاميني، موسع قصبي، منبه قلبي، يسبب دائماً تسرع قلبي بسبب تأثيراته المباشرة والانعكاسية التي تزيد من الـ HR.
Ivermectin	مضاد للديدان، الدواء المفضل في كلابية الذنب، وفي أخماج الديدان الخيطية. تعزز من الناقلية العصبية بتوسط الـ GABA في الديدان المسودة، ولكنها لا تصل إلى CNS عند الإنسان. *Tox*: في داء كلابية الذنب تسبب صداع، حمى، هبوط ضغط، ألم مفصلي.
Ketoconazole	دواء مضاد فطري من مجموعة Azole، فعّال جهازياً، يثبط تركيب الأرغوستيرول. يستعمل في المبيضات البيض، داء الفطور الجلدية، والفطارات الجهازية غير المهددّة للحياة. *Tox*: سوء وظيفة كبدية، يثبط تركيب الستروئيد وP450 المعتمدة على استقلاب الدواء.
Labetalol	حاصر α_1 وغير اصطفائي حاصر لـ β، يستعمل في HTN وCHF. *Tox*: حصار أذيني بطيني، هبوط ضغط دموي.
Leflunomide	DMARD: هو مثبط للديهيدروجيناز dihydroorotate حيث يوقف تكاثر الخلية التائية. يستعمل فموياً في RA. *Tox*: إسهال يزيد الأنزيمات الكبدية.
Leuprolide	مشابه لـ GnRH: ببتيد تركيب، يستعمل في المعالجة المتقطعة Pulse therapy لتنبيه تركيب الستروئيدات القندية (العقم)، يستعمل بشكل متواصل أو Rx depot معالجة تخزينية لإيقاف تركيب الستروئيدات، خاصة في كارسينوما البروستات والاندومتريوز.
Levodopa	طليعة دوبامين، يستعمل في داء باركنسون، عادة مشركاً مع Carbidopa (مثبط محيطي لاستقلاب الدوبامين). *Tox*: عسرة حركة، هبوط ضغط شرياني، ظاهرة الفتح والإغلاق. تبدلات سلوكية.
Lidocaine	مخدر موضعي، دواء أميدي ذو فترة تأثير متوسطة، ذو اصطفائية عالية باستعماله كمضاد لاضطراب النظم القلبي من المجموعة IB، يستعمل من أجل الحصار العصبي وما بعد احتشاء العضلة القلبية الإقفاري اضطراب النظم البطنية. *Tox*: تنبيه CNS يشبه الـ Mexiletine الليدوكائين وهو فعّال فموياً.
Linezolid	صاد حيوي (دواء من oxazoladinone)، يرتبط بما تحت الوحدة الريبوزمية 50S ليثبط تركيب البروتين الجرثومي. يستعمل في معالجة المتعضيات الإيجابية الغرام المقاومة على الأدوية بما فيها سلالات MRSA وVRE.
Lithium	دواء مضاد للهوس: المفضل في الهوس واضطرابات الوجدان ثنائية القطب، يحصر عود دوران الفوسفاتيديل انيوزيتول جملة المرسال الثانوي. *Tox*: رجفان، بيلة تفهة نخامية، جدرة درقية، اختلاجات (بفرط الجرعة)، مشوه للأجنة (تشوهات ابشتاين).
Loratadine	مضاد هيستامين H_1 من الجيل الثاني، يستعمل في حمى العلف. Tox: أقل تركيناً من الجيل الأول من مضادات الهستامين، ليس له تأثيرات ANS. أدوية أخرى: Cetirizine وfexofenadine.
Losartan	دواء حاصر لمستقبل AT_1 انجيوتانسين، يستعمل في HTN. تأثيراته وسميته مشابهة لمثبطات ACE ولكن أقل إحداثاً للسعال. من حاصرات AT_1 الأخرى Candesartan وvalsartan.
Lovostatin	خافض شحوم الدم مثبط لأنزيم HMG-COA ريدكتاز، يؤثر في الكبد منقصاً تركيب الكولسترول. من الـ Statins الأخرى fluvastatin, pravastatin, Simvastastin, atorvastatin. *Tox*: أذية كبدية (ارتفاع الخمائر)، أذية عضلية.

MAbs — أضداد وحيدة المستعمرة تشمل abciximab (أنظر أعلاه)، daclizumab (حاصر مستقبلات IL-2) يستعمل في زرع الكلية) infiximab (يرتبط مع TNF . يستعمل في RA وداء كرون)، Palivizumab (يستعمل في RSV)، rituximab (يستعمل في لمفوما لاهودجكين)، وtrastuzumab (يستعمل في سرطان الثدي مع مستقبلات HER2/neu).

Malathion — مثبط كولين استراز مبيد حشري فوسفوري عضوي، طليعة دواء يتحول إلى malaoxon. أقل سمية عند الثدييات والطيور بسبب استقلابه إلى منتجات غير فعّالة.

Mebendazole — مضاد للديدان، دواء هام في الديدان الدبوسية والديدان السوطية. تثبط تركيب الأنابيب الدقيقة والتقاط الغلوكوز في الديدان المسودة. *Tox*: اضطراب هضمي، الحذر عند الحامل. Thiabendazole، Ailendazole من المركبات المشابهة المضادة للديدان.

Mefloquine — مضاد للملاريا آلية تأثيره غير معروفة. يستعمل في الوقاية والعلاج في الملاريا المقاومة على الكلوروكين. *Tox*: اضطراب هضمي، دوار، اختلاجات، بفرط الجرعة.

Meperidine — مسكن أفيوني، تركيبي معادل لفعّالية المورفين ولكن ذو جاهزية فموية. وهو مقلد قوي على المستقبلات الأفيونية (mu)، يحصر المستقبلات الموسكارينية. *Tox*: انظر المورفين، يتراكم النورميبيريدين وقد يسبب اختلاجات.

Mestranol — استروجين تركيبي، يستعمل في العديد من موانع الحمل الفموية.

Metformin — مركب بيغوانيد خافض سكر الدم فموي، يعدل سكر الدم ولا يحرر الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية، تشمل آلياته المحتملة نقص استحداث السكر الكبدي وتثبيه حل الغلوكوز. ذو تأثير قليل كخافض لسكر الدم وزيادة الوزن *Tox*: اضطراب هضمي، احمضاض لبني نادر.

Methadone — مسكن إفيوني، مقلد تركيبي لمستقبلات (mu). يعادل المورفين في فعاليته ولكنه ذو جاهزية حيوية فموية ونصف عمر حيوي أطول. يستعمل كمسكن ولتثبيط أعراض السحب، وفي برامج الصيانة. *Tox*: انظر المورفين.

Methotrexate — مضاد للتشؤ الورمي، مثبط للمناعة، دواء نوعي للحلقة الخلوية حيث يثبط ديهيدرفولات ريدكتاز. يتطلب أنقاص جرعته عند مرضى قصور الكلية. *Tox*: اضطراب هضمي، تثبيط نقي عظام، بيلة بللورية، يستعمل leucovorin لإنقاص السمية.

Methyldopa — خافض للضغط الشرياني، طليعة دواء للنورايبي نفرين، مقلد فعّال لمستقبل α_2 في CNS. ينقص سيالات SANS من المراكز المحرك الوعائي. *Tox*: تركين وإيجابية اختبار كومبس، انحلال دم.

Methysergide — مركب أرغوتي قلويدي نصف تركيبي، يستعمل في الوقاية من الشقيقة. *Tox*: تليف خلف البريتوان وتحت الشغاف القلبي.

Metronidazole — صاد حيوي مضاد للأوالي، الدواء المفضل في داء الأميبيا خارج اللمعة وداء المشعرات، فعّال ضد الجراثيم اللاهوائية، بما فيها *العصوانيات الهشة* وفي التهاب الكولون المحدث بالصادات الناجم عن *المطثيات الصعبة*. *Tox*: اعتلال أعصاب محيطي، اضطراب هضمي، عدم تحمل الايثانول، تأثير يولد الطفرات.

Mifepriston — معاكس لمستقبل البروجسترون ولمستقبل الستروئيدات القشري السكري. مجهض أصطناعي، مضاد للتشؤ الورمي.

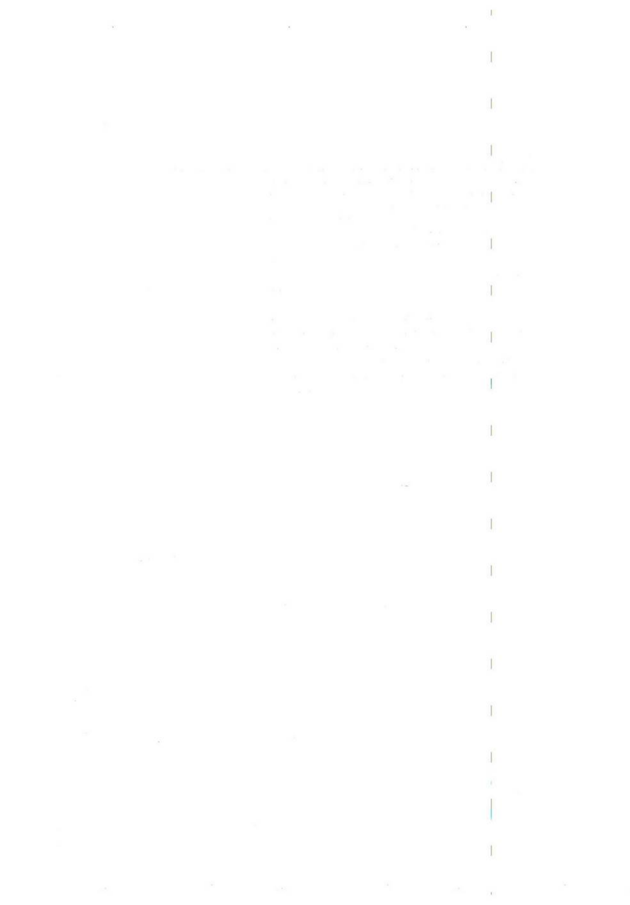
Minoxidil — خافض ضغط شرياني، طليعة دواء للمينوكسيديل سلفات، ذو فعالية عالية كموسع وعائي شريني. يستعمل في HTN. يطبق موضعيا في الصلع. *Tox*: تسرع قلبي، احتباس ماء وأملاح، انصباب تأمور.

Misoprostol — مشتق من PGEI، بروستاغلاندين فعال فمويا يستعمل في قرحات GI المتسببة عن NSAIDs: إسهال

Morphine — دواء مسكن إفيوني، مقلد قوي لمستقبل mu. ذو جاهزية حيوية منخفضة. *Tox*: إمساك، إقياء، تركين، تثبيط تنفسي، تقبض صدمة، واحتباس بولي. قد يكون التحمل ملحوظا، ذو قدرة كبيرة على إحداث الاعتماد النفسي والفيزيائي تأثيرات تساندية مع المثبطات الأخرى لـ CNS.

Nafcillin	بنسلين مقاوم على البنسليناز، يستعمل في أخماج المنقودية المعروفة أو المشتبهة، ليس فعّالاً في الـ MRSA، *Tox*: التحسس للبنسلين. أدوية أخرى بنفس المجموعة: cloxacillin, oxacillin, dicloxacillin
Nalbuphine	إفيون، مسكن مختلط مقلد معاكس حيث يفعل مستقبلات الـ Kappa ويحصر بشكل ضعيف مستقبلات الـ mu. مسكن فعّال، ولكن إساءة استعماله منخفضة وأقل تثبيطاً للجهاز التنفسي من غالبية المسكنات الأفيونية. Pentazocine هو مركب مشابه ولكن أقل فعالية كمسكن.
Naloxone	معاكس لمستقبل mu الإفيوني، يستعمل لمعاكسة التأثيرات المثبطة للمسكنات الأفيونية (فرط الجرعة عندما تستعمل في التخدير). Noltrexone (فعّال فموياً) مركب مشابه، يستعمل في حالات الاعتماد على الايثانول.
Neostgmine	دواء مثبط للكولين استراز، مركب رباعي الآزوت carbamat مع تأثير CNS قليلة. *Tox*: زيادة التأثيرات المقلدة للكولين. Pyridostigmine مركب مشابه.
Niacin	خافض شحوم الدم، ينقص تحرر VLDL من الكبد إلى الدوران. *Tox*: توهج، حكة، سوء وظيفة كبدية.
Nifedipine	دواء حاصر لأقنية الكالسيوم من مجموعة الديهيدروبيريدين، ذو اصطفائية وعائية (أقل تثبيطاً للقلب من الفيراباميل والديليتازيم). يستعمل في الخناق وHTN. *Tox*: إمساك، صداع، ضخامة لثة، تسرع قلبي اضطراب نظم قلبي (تفادى الأشكال سريعة بدء التأثير). تشمل العوامل الأخرى في هذه المجموعة: Amlodipine (مستعمل في CHF) nimodipine (مستعمل في نزف تحت العنكبوت) وnicardipine.
Nitric oxide	مركب داخلي المنشأ موسع للأوعية يتحرر من البطانة الوعائية، وسيط عصبي. يتوسط توسع الأوعية بتأثير الاستيل كولين، الهستامين والهيدرالازين. تستخدم المستقلب الفعّال من nitroprusside وnitrate في خناق الصدر. وتستعمل كموسع رئوي عند الولدان المصابين بنقص الأكسدة. *Tox*: توسع وعائي مفرط، هبوط ضغط شرياني.
Nitrogiycerin	مضاد لخناق الصدر موسع وعائي، يحرر النتريك أكسيد (NO) في العضلات الملس الوريدية وبشكل أقل الشريانية ويسبب الارتخاء. المعالجة المقياسية في خناق الصدر (كلاً من التصلبية والمتغايرة). *Tox*: تسرع قلبي، هبوط ضغط انتصابي، صداع.
Norepinephrine	دواء مقلد للمستقبلات الادرنرجية، يؤثر على مستقبلات β_1 وα على جميع مستقبلات α الادرنرجية ويستعمل كمقبض وعائي. يسبب بطء قلبي انعكاسي. *Tox*: نقص تروية، اضطراب نظم قلبي، HTN.
Norgestrel	بروجسترون يستعمل في العديد من موانع الحمل الفموية والـ Norplant مانع حمل قابل للزرع.
Olanzapine	مضاد نفاسي غير نموذجي، معاكس لمستقبلات $5HT_2$ ذو جاذبية عالية، ذو تأثيرات غير مرغوبة خارج هرمية قليلة، يحسن كلاً من الأعراض الإيجابية والسلبية للفصام. الأدوية غير النموذجية الأخرى: quetiapine (نصف عمر قصير)، risperidone (من المحتمل أن يحدث سوء وظيفة EPS) وsortindole (يطيل QT).
Omeprazole	هو مثبط لمضخة البروتون، يحصر بشكل غير عكوس مضخة H^+/K^+ATPase في الخلايا الجدارية للمعدة. يستعمل في القرحات الهضمية، متلازمة زولينجر أليسون، القلس المعدي المريئي (GERD). مركبات الـ Prazoles الأخرى Lansoprazole، rabeprazole. *Tox*: فرط غاسترين الدم.
Ondansetron	دواء حاصر لمستقبل $5HT_3$، هام جداً كمضاد للإقياء من أجل المعالجة الكيميائية للسرطان يستعمل أيضاً بعد العمل الجراحي لينقص من الإقياء. *Tox*: تأثيرات خارج هرمية. مركبات الـ Setrons الأخرى: dolasetron, granisetron.
Oseltamivir	مثبط لـ neuraminidase، يسهل تلازن الجسيمات الحموية الناضجة من فيروسات الأنفلونزا A وB وينقص من خمجيتها. تقصير من مدة أعراض الأنفلونزا (Flu). Zanamivir مركب مشابه في التأثير والاستعمال.
Oxybutynin	حاصر للمستقبلات الكلولنيرجية الموسكارينية، يستعمل لإرخاء المثانة المتشنجة وفي السلس البولي. Tolterodine، أكثر اصطفائية للمستقبلات M_3 وله استعمالات مشابهة.
Parathion	دواء مثبط للكولين استراز فوسفوري عضوي، يستعمل كمبيد حشري، طليعة دواء تتحول في الجسم إلى Paraxon. مركبات الفوسفور العضوية الأخرى: DEP، Soman، tabun، echothophate. *Tox*: تذكر DUMBELS (الفصل 7).

Propranolol	دواء حاصر غير اصطفائي لمستقبلات بيتا. ذو تأثير مخدر موضعي ولكن لا يمتلك تأثير مقلد جزئي يستعمل في HTN والخناق واضطراب النظم القلبي، الشقيقة، فرط نشاط الدرق، الرجفان. *Tox*: الربو القصبي، حصار أذيني بطيني، CHF.
Propylthiouracil	دواء مضاد للدرق، يثبط يودنة التيروزين وتفاعلات الازدواجية (الارتباط). فعّال فموياً. *Tox*: اندفاعات، نقص المحببات (نادر) Methimazole مركب مشابه ولكنه أكثر انحلالاً بالدسم.
Prostacyclin	بروستاغلاندين PGI_2 موسع للأوعية ومثبط لتراص الصفيحات الدموية epoprostenol مشابه له يستعمل في ارتفاع الضغط الرئوي الأساسي.
Pyrantal Pamoate	مضاد للديدان، دواء هام في أخماج الديدان المسودة. خاصة الديدان الشصية والمدورة. يصل المستقبلات النيكوتينية في اللوحة المحركة للعضلات مسبباً تقلصاً ثم يليه شللاً. *Tox*: اضطراب هضمي، صداع، وإعياء.
Pyrimethamine	مضاد للأوالي، مضاد للفولات مثبط لـ DHF ريدكتاز وذو تأثير تساندي عن طريق الحصار التسللي مع السلفاديازين ضد *التوكسوبلاسما القوندية*. يحتاج لإعطاء حمض الفوليك لمعاكسة السمية الدموية.
Quinidine	دواء مضاد لاضطراب النظم القلبي المجموعة IA، يستعمل في اضطراب النظم الأذينية والبطينية. *Tox*: التسمم بالسنكونا، توتر هضمي، فرفرية نقص صفيحات دموية، مسبب لاضطراب النظم القلبي (Torsade de points).
Quinine	مضاد للملاريا، مبيد للمتقسمات الدموية، لا يؤثر على المراحل الكبدية. يتدخل باستقلاب الحمض النووي في المصورات. مماكب للكينيدين، نفس السمية.
Raloxifene	معدل اصطفائي لمستقبل الاستروجين (SERM)، مقلد للمستقبلات العظمية (يستعمل في تخلخل العظام، ومعاكس لمستقبلات الثدي (يستعمل في السرطان) ولكن لا ينبه المستقبلات البطانية الرحمية.
Repaglinide	خافض لسكر الدم الفموي (الدواء الرئيسي meglitinide). يحصر أقنية الـ K^+ في خلايا β البنكرياسية، مسبباً نزع استقطاب وتحرر الأنسولين. يستعمل في النمط الأول من الداء السكري لوحده أو في المشاركات ذو بدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة. *Tox*: هبوط سكر الدم، ازدياد خماثر الكبد.
Reserpine	خافض للضغط الشرياني (نادر الاستعمال). مثبط اصطفائي لحويصلات الكاتيكولامينات H^+ Antiporter يستعمل في HTN، يسبب نضوب الكاتيكولامينات و5HT من مخازنهما. *Tox*: اكتئاب شديد، انتحار وقرحات.
Rifampin	مضاد جرثومي، يثبط RNA بوليميراز المعتمد على DNA، ويستعمل في الأنظمة العلاجية في معالجة السل وفي حالات حملة المكورات السحائية. *Tox*: سوء وظيفة الكبد، تحريض الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء (تداخلات دوائية). متلازمة شبيهة بالأنفلونزا بالجرعات المتقطعة. Rifabutin مشابه ولكن تداخلاته الدوائية أقل منه.
Ropinirole	مقلد لمستقبل الدوبامين. يستعمل في داء باركنسون. أقل سمية من البروموكربتين. *Tox*: عسرة حركة، تركين Pramipexole مركب مشابه.
Selegiline	مثبط لـ MAO-B. مثبط اصطفائي للأنزيم المسؤول عن استقلاب الدوبامين (لا يتداخل مع التيرامين) يستعمل في داء باركنسون.
Spironolactone	معاكس لمستقبلات الألدوستيرون، ذو تأثير مدر خافض للبوتاسيوم على مستوى الأنبوب الجامع. يستعمل في مرض الألدوستيرون، HTN والشعرانية لدى الإناث. *Tox*: فرط بوتاسيوم الدم، تثدي.
Sotalol	دواء مضاد لاضطراب النظم القلبي مجموعة III، يحصر أقنية I_k يستعمل في اضطراب النظم الأذيني والبطيني *Tox*: Torsade de Points، مركبات أخرى في هذه المجموعة الـ Ibutilide والـ dofetilide.
Streptogramins	مضاد حيوي، ذو تأثير تساندي جيد بمشاركة الـ quinupristin وdelfopristin. مبيد جرثومي مثبط لتركيب البروتين. يستعمل وريدياً في المكورات الإيجابية الغرام المقاومة على الأدوية والتي تشمل MRSA وVRE والمكورات الرئوية. *Tox*: ألم ناجم عن تسريبه الوريدي، ألم عضلات ومفاصل.
Streptokinase	حال للخثرة، بروتين من المكورات العقدية حيث يسرّع تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين. *Tox*: نزف، تحسس Anistreplase هو مشترك ستربتوكيناز مع البلاسمينوجين الإنساني.



Verapamil	دواء مثبط لأقنية الكالسيوم، يحصر الأقنية نموذج «L» مثبط قلبي وموسع وعائي يستعمل HTN والخناق الصدري واضطراب النظم القلبي. *Tox*: حصار أذيني - بطيني، CHF، إمساك الدليتازيم مشابه للفيراباميل يمتلك تأثير مثبط أكبر للقلب من الديهيدروبيريدين (مثل النيفيريبن).
Vincristine	قلويد نباتي مضاد للتشؤ الورمي، نوعي للحلقة الخلوية (الطور M)، يثبط تشكل المغزل الانقسامي *Tox*: اعتدال أعصاب محيطي. Vinblastine: مركب مشابه متجانس يسبب تثبيط نقي العظام
Warfarin	دواء رئيس مضاد لتخثر الدم. يسبب تركيب أشكال غير وظيفية من عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (X, IX, VII, II). *Tox*: نزف، مشوه. *ترياق*: الفيتامين K والبلاسما الطازجة.
Zidovudine (ZDV)	مضاد فيروسي: دواء رئيس NRTI يستعمل في المشاركة العلاجية من أجل أخماجات الإيدز وأحياناً كدواء مفرد في الوقاية من الوخزات بالإبر والنقل الشاقولي (Vertical transmission). *Tox*: تثبيط نقي عظام شديد.
Zolpiden	منوم غير بنزوديازيبيني، يؤثر من خلال المستقبل BZ_1 ويعاكس بالـ flumazenil، أقل إحداثاً للنساوة والارتخاء العضلي، أقل تعرضاً للاعتماد. Zaleplon مركب مشابه ولكنه ذو فترة تأثير أقصر.

الملحق II

امتحان 1

يتألف الامتحان التالي من 120 سؤال، غالبية هذه الأسئلة مهيئة بشكل (الجواب الوحيد المفضل) يستعمل في امتحانات USMLE. وكما في الامتحان الفعلي، فإن الوصف السريري، الجداول أو الأشكال موجودة في العديد من الأسئلة الأساسية.

يقترح بأن تحدد الوقت لنفسك لإجراء هذا الامتحان. في الامتحان الحالي لا USMLE الوقت تقريباً حوالي دقيقة واحدة لكل سؤال، لذلك ساعتان سوف تكون وقت مناسب لهذا الامتحان.

توجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات حيث يكون الفضل في كل حالة

1. يشتمل الطور II من التجارب السريرية
   (A) قياس الحرائك الفارماكولوجية للدواء الجيد عند متطوعين طبيعيين
   (B) تقييم ذو تعمية مزدوجة للدواء الجديد في آلاف من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالعلاج
   (C) مراقبة كمية الدواء ما بعد تسويقه
   (D) تقييم الدواء الجديد في 50 إلى عدة مئات من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالعلاج
   (E) يهتم جمع البيانات بالسمية التي ظهرت متأخرة لدى المرضى الذين درسوا سابقاً في الطور I
2. قبل مريض في قسم الإسعاف للعلاج من فرط جرعة دوائية. لم يحدد نوعية الدواء، ولكن لوحظ أن pH البول كان حامضياً والتصفية البولية للدواء كانت أقل من نسبة الرشح الكبي لذلك عندما تم قلونة البول أصبحت تصفية الدواء أكبر من نسبة الرشح الكبي. من المحتمل أن يكون الدواء
   (A) حمض قوي
   (B) حمض ضعيف
   (C) غير شاردي
   (D) أساس ضعيف
   (E) أساس قوي
3. مريض عمره 45 عاماً خضع لإعادة تصنيع جراحي لليد التي تأذت في بسبب الحادث. خطط المخدر لاستعمال مخدر موضعي للذراع لإجراء عمل جراحي طويل نوعاً ما. المخدر الموضعي الأميدي مع مدة تأثير طويلة هو
   (A) Cocaine
   (B) Bupivacaine
   (C) Lidocaine
   (D) Procaine
   (E) Tetracaine
4. امرأة تبلغ من العمر 60 عاماً في وحدة العناية الإكليلية المشددة (CCU) تالي لإصابتها باحتشاء عضلة حاد تطور لديها علامات وذمة رئة سريعة وذات شدة متزايدة. Aminophylline، dobutamine و digoxin يستطيع كل واحد منهم أن:
   (A) يزيد مقدار cAMP في الخلايا العضلية القلبية
   (B) يزيد قوة تقلص العضلة القلبية
   (C) ينقص سرعة الناقلية في العقدة الأذينية البطينية
   (D) يزيد المقاومة الوعائية المحيطية
   (E) ينقص العود الوريدي
5. فيما يتعلق بالعوامل الببتيدية، أي من العبارات التالية خاطئة؟
   (A) الانجيوتانسين I هو موسع وعائي داخلي المنشأ
   (B) يتعطل البراديكينين بالأنزيم المحول للانجيوتانسين
   (C) تتوسط غالبية تأثيرات انجيوتانسين II نوع المستقبل AT_1، المستقبل المرتبط مع البروتين G .

(D) المرضى المصابين بقصور القلب لديهم مستويات بلاسمية عالية من الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANP).
(E) البطانة هي المصدر الرئيسي للببتيدات (اندوثلينات Endothelins) التي تسبب تقبض وعائي في غالبية الأوعية الدموية.

6. مريض مصاب بمتلازمة زولنجر أليسون تناول جرعات عالية من الـ Cimetidine لمدة سبعة أيام. التأثير غير المرغوب الأكثر تواتراً هي

(A) نقص المحببات
(B) الذئبة الحمامية الجهازية
(C) تثبيط الاستقلاب الكبدي للأدوية الأخرى
(D) تأثير مضادة للاستروجين
(E) ارتفاع ضغط شرياني

7. مريض عمره 67 عاماً شفي من الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية ولكن تطلب إعطاؤه دواء مضاد لاضطراب النظم القلبي من أجل تسرع القلب البطيني. خاصة واحدة من خواص الكينيدين تميزه عن البروكائين أميد:

(A) قدرته على السيطرة على اضطراب النظم الأذيني بالإضافة للبطيني
(B) فعّال بالطريق الفموي
(C) يطيل مسافة PR
(D) يطيل مسافة QRS
(E) يميل لإحداث تسمم بالسنكونا

8. تخرج مريض من المشفى بعد إصابته باحتشاء عضلة قلبية وقد أعطي جرعات قليلة من الكينيدين ليثبط تسرع القلب البطيني. بعد شهراً واحداً، طبيبه المحلي وصف له الهيدروكلوريتيازيد بجرعة عالية لمعالجة وذمة الكاحل الناجمة عن قصور القلب الاحتقاني بعد ثلاثة أسابيع من المعالجة التيازيدية تم قبول المريض بالمشفى مرة أخرى لإصابته بتسرع قلب بطيني عديد البؤر. السبب الأكثر شيوعاً لاضطراب النظم القلبي هو:

(A) سمية الكينيدين الناجمة عن تثبيط استقلاب الكينيدين بواسطة التيازيد
(B) تأثيرات مباشرة للهيدروكلوريتازيد على ناظم الخطى القلبي
(C) سمية الكينيدين ناجمة عن تأثيرات الكينيدين على الكليتين
(D) حصار جريان الكالسيوم نتيجة مشاركة الكينيدين مع التيازيد
(E) نقص التركيز البلاسمي للبوتاسيوم نتيجة التأثير المدر للهيدروكلوريتازيد

9. التأثير الهام العلاجي أو السمي لمدرات العروة هو:

(A) ينقص حجم البول
(B) ينقص تواتر القلب
(C) يزيد بوتاسيوم المصل
(D) يزيد بوتاسيوم الجسم الكلي
(E) حماض استقلاب

10. الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة نوب الوهن العضلي عند مريض يعاني من رؤيا مضاعفة، رتة، وصعوبة في البلع هو

(A) Neostigmine
(B) Pilocarpine
(C) Pralidoxime
(D) Succinylchoine
(E) Tubocurarine

11. حالاً بعد وضعه في السرير للنوم لفترة قصيرة، طفل عمره 4 سنوات وجد بحالة اختلاج وظهر عليه الإسهال، تعرق، وتبول. نظم القلب كان 70 /دقيقة والحدقة كانت منقبضة بشكل ملحوظ. توقع حدوث انسمام دوائي السبب الأكثر احتمالاً هو

(A) جرعة زائدة من الأسيتامينوفين
(B) حمية حاوية على الامفيتامين
(C) التعرض لمبيد حشري حاوي على الفوسفور العضوي
(D) تناول دواء للزكام حاوي على الأتروبين
(E) تناول قطرات عينية حاوية على الفنيل افرين

12. تم قبول مريض في المشفى في غرفة الإسعاف لمدة ساعتان بعد تناوله جرعة زائدة من الفينوباربيتال. كان المستوى البلاسمي للدواء عند ذلك الوقت 100 ملغ/ل، وحجم التوزع، نصف العمر والتصفية هي على التوالي: 35 ليتر، 4 أيام، و 6.1 ليتر/يوم. الجرعة المتناولة هي تقريباً

(A) 1g
(B) 3.5 g
(C) 6.1 g
(D) 40 g
(E) 70 g

13. تمتص غالبية الأدوية الحمضية الضعيفة والأدوية القلوية الضعيفة بشكل رئيسي من الأمعاء الدقيقة بعد إعطائها عن طريق الفم لأن
(A) كلا النوعين أكثر تشرداً في الأمعاء الدقيقة
(B) كلا النوعين أقل تشرداً في الأمعاء الدقيقة
(C) الصبيب الدموي أكبر في الأمعاء الدقيقة من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(D) سطح الأمعاء الدقيقة أكبر من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(E) تمتلك الأمعاء الدقيقة حوامل غير نوعية لمعظم الأدوية

14. المكان الرئيسي لتأثير الـ tyramine هو
(A) المستقبلات العقدية
(B) كاتيكول - *O* - متيل ترانسفيراز الجهاز الهضمي والكبد
(C) النهايات العصبية ما بعد عقدية الودية
(D) النهايات العصبية ما قبل عقدية الودية
(E) مستقبلات الخلية العضلة الملساء

15. مريض نصف واعي في وحدة العناية المشددة (ICU) وضع على التهوية الاصطناعية. حركاته التنفسية العفوية العشوائية جعلت التهوية الاصطناعية غير مفيدة. الدواء المفيد لإنقاص عدم فائدة الفعالية التنفسية العفوية هو
(A) Baclofen
(B) Dantrolene
(C) Pancuronium
(D) Pyridostigmine
(E) Succinylcholine

16. أي من الأدوية التالية المستعملة في الأمراض العينية، وتسبب توسع حدقة وشلل مطابقة يدوم لأكثر من 24 ساعة؟
(A) Atropine
(B) Echothiophate
(C) Edrophonium
(D) Ephedrine
(E) Tropicamide

17. طبيبة جراحة عمرها 45 عاماً ظهر لديها صلابة متناظرة في الصباح الباكر في اليدين ترغب بتناول مضاد التهاب غير سيتروئيدي لإزالة الأعراض وأرادت أن تتفادى التأثيرات الجانبية الهضمية. أي من الأدوية التالية أكثر ملاءمة؟
(A) Aspirin
(B) Celecoxib
(C) Ibuprofen
(D) Indomethocin
(E) Piroxicam

18. امرأة عمرها 59 عاماً. لديها قصة تدخين 60 باكيت سنوياً، شخص لها سرطان رئة منذ شهرين. دخلت المشفى الآن بحالة سبات. مستوى كالسيوم الدم لديها كان 16 ملغ/دل. أي من (أعطيت سوائل وريدية) الآتي سوف يكون اكثر فائدة لإنقاص كالسيوم الدم بسرعة عند هذه المريضة؟
(A) Acetazolamide
(B) Furosemide
(C) Hydrochlorothiazide
(D) Mannitol
(E) Spironolactone

19. رجل عمره 50 عاماً مصاب بفقر دم كبير الكريات مع علامات مبكرة عصبية شاذة. الدواء الذي من المحتمل أن يحتاج إليه في هذه الحالة هو:
(A) Erythropoietin
(B) Filgrastim
(C) Folic acid
(D) Iron dextran
(E) Vitamin B_{12}

20. مريض في وحدة العناية المشددة تناول الـ Warfarin لمدة أسبوعين. وكنتيجة لهذه المعالجة، المريض سوف يحصل لديه
(A) تناقص فعالية العامل II البلاسمي
(B) تناقص فعالية العامل VIII البلاسمي
(C) تناقص فعالية البلاسمينوجين البلاسمي
(D) ازدياد فعالية البلاسمينوجين النسيجي
(E) ازدياد مخازن الادينوزين الصفيحي

العبارات 21-22: رجل عمره 55 عاماً لديه قصة عائلية قلبية وعائية ومصاب بارتفاع ضغط شرياني متوسط الشدة مع خناق صدري. الضغط الشرياني 190/160 ملم زئبقي و ECG أظهر ضخامة بطيني أيسر. وكانت باقي الفحوص الفيزيائية والمخبرية طبيعية. يثار خناق الصدر بالجهد. وقد طلب منك أن تعطي نظام علاجي لكلا الحالتين:

21. الدواء المضاد لارتفاع الضغط الشرياني الأكثر احتمالاً أن يفاقم حالة خناق الصدر هو
(A) Clonidine (B) Guanethidine
(C) Hydralazine (D) Metlydopa
(E) Propranolol

22. دواء ذو خصائص موسعة للأوعية قليلة مفيد في الخناق هو
(A) Isosorbide dinitrate (B) Metoprolol
(C) Nifedipine (D) Nitroglycerin
(E) Verapamil

23. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بعناصر الاكتفاء الذاتي خاطئة؟
(A) يمتلك LTB_4 تأثيرات جذب كيميائي فعّالة
(B) ينبه البروستاسيكلين تراص الصفيحات
(C) يزيد الـ PGF_2 مقوية الرحم
(D) تزداد مستويات PGF_2 البطانية في عسرات الطمث البدئية
(E) يتثبط تشكل الترومبوكسان A_2 بالـ NSAIDs

24. أي من الأدوية التالية تستعمل في معالجة العنانة الذكرية وتفعّل مستقبلات البروستاغلاندين E_1؟
(A) Alprostadil (B) Fluoxetine
(C) Mifepriston (D) Sildenafil
(E) Zafirlukast

25. دواء مفيد في معالجة الربو القصبي ولكن ذو تأثير قليل كموسع قصبي
(A) Cromolyn (B) Ephedrine
(C) Isoproterenol (D) Metaproterenol
(E) Metoprolol

26. لا يشمل الطيف السمي للأسبرين
(A) ازدياد خطورة الاعتلال الدماغي عند الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسية
(B) ازدياد خطورة القرحات الهضمية
(C) فرط بروترومبين الدم
(D) حماض استقلابي
(E) قلاء تنفسي

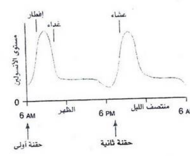
27. على الرغم من انه لا يؤثر على أي مستقبل هستاميني، فإن الابيي نفرين يعاكس العديد من تأثيرات الهستامين فهو
(A) مثبط تنافسي للهستامين (B) معاكس غير تنافسي للهستامين
(C) معاكس فيزيولوجي للهستامين (D) معاكس كيميائي للهستامين
(E) مثبط لاستقلاب الهستامين

28. تكون غالبية المستقبلات
(A) جزئيات صغيرة وزنها الجزيئي يتراوح بين 100 و1000
(B) مواد دسمة تتوضع على شكل طبقة مضاعفة
(C) بروتينات تتوضع على الأغشية الخلوية أو في الستيوبلاسما
(D) جزيئات الـ DNA
(E) جزيئات الـ RNA

29. بعد الإعطاء الوريدي لحقنة الـ Lidocain، فإن العوامل الرئيسة تؤثر على التركيز البلاسمي البدئي هو:
(A) الجرعة والتصفية
(B) الجرعة وحجم التوزع الظاهري
(C) حجم التوزع الظاهري والتصفية

(D) التصفية ونصف العمر
(E) نصف العمر والجرعة

30. يظهر الشكل مستويات الأنسولين المصلية بعد إعطاء حقنتين من الأنسولين لطفل مصاب بالنمط I من الداء السكري. بافتراض بأن هاتين الحقنتين (مشار إليهما بالأسهم على خط الزمن) تحتويان على الدواء نفسه. أي من التالي اكثر احتمالاً أن يحدث مستويات الأنسولين المصورة في الشكل؟
(A) 100 ٪ أنسولين نظامي
(B) 100 ٪ أنسولين Lispo
(C) 70 ٪ أنسولين NPH + 30٪ أنسولين نظامي
(D) 100 ٪ أنسولين NPH
(E) 100 ٪ التراالنت انسولين



31. إن الإعطاء الوريدي للنورابين نفرين لمريض يتناول مسبقاً جرعة فعَّالة من الأتروبين سوف غالباً
(A) يزيد تواتر القلب
(B) ينقص المقاومة المحيطية
(C) ينقص سكر الدم
(D) يزيد حرارة الجلد
(E) ينقص حجم الحدقة

32. أتت امرأة عمرها 26 عاماً للعيادة الخارجية بشكوى من تسرع نظم القلب وسهولة التعب. أظهرت الفحوص المخبرية انخفاض الهيموغلوبين وكريات حمراء صغيرة الحجم. المعالجة الأكثر ملاءمة سوف تكون:
(A) Ferrous sulfate
(B) Folic acid
(C) Iron dextran
(D) Pyridoxine
(E) Vitamin B_{12}

33. أي من العبارات التالية اكثر صحة؟
(A) ترتبط فعالية الدواء العظمى مباشرة مع قوته
(B) المؤشر العلاجي هو LD_{50} (أو TD_{50}) مقسمة بال ED_{50}
(C) المقلد الجزئي لا يمتلك تأثير على المستقبلات ما لم يتواجد دواء آخر
(D) تعطي البيانات المرتبطة بالاستجابة بتدرج الجرعة معلومات حول الانحراف المعياري لحساسية الدواء في مجموع السكان المدروس
(E) تزود منحنيات Quantal الاستجابة . الجرعة بمعلومات حول فعالية الدواء

34. عن استجابة النظم القلبي لتسريب جرعة متوسطة من الفنيل أفرين عند مريض واعي لا يتم حصرها بال
(A) Atropine
(B) Hexamethonium
(C) Phenoxybezamine
(D) Reserpine
(E) Scopolamine

35. أي من العبارات التالية حول ال Scopolamine خاطئة؟
(A) يمتلك تأثيرات مثبطة لل CNS
(B) قد يسبب أهلاسات
(C) ذو انتشار ضعيف عبرا المشيمة إلى الجنين

(D) قد يقي من داء الحركة والدوار عندما يطبق كلصقات جلدية
(E) مشابه للاتروبين بإنقاصه لحركية المعدة والأمعاء

36. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للتخثر خاطئة؟
(A) الـ Abciximab هو ضد وحيد المستعمرة حيث يرتبط مع مستقبل الغليكوبروتين IIIa/IIb
(B) نقص تشكل الترمبوكسان هو آلية تأثير الأسبرين المستبطنة
(C) يثبط Ibuprofen السيكلواكسيجناز بشكل عكوس في الصفيحات الدموية
(D) الـ Ticlopidine هو مثبط لمستقبل الترومبين الصفيحي
(E) الـ Dipyridamole يستعمل أحياناً مع الـ Wafarin لدى مرضى الدسامات القلبية الصنعية.

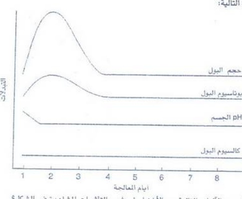
37. رجل عمره 70 عاماً حدث لديه تقطع شديد في البول مرافق لفرط تصنع البروستات السليم حاول استعمال حاصرات ألفا وكانت نتائج التحسن قليلة. نصحه طبيبه بدواء حاصر لـ 5α reductase للبروستات وكتب له وصفة من أجل:
(A) Cyproterone
(B) Finasteride
(C) Flutamide
(D) Ketoconazole
(E) Leuprolide

38. إن زيادة نظم وقوة تقلص القلب تحرض عادة بالتنبيه الكهربائي للأعصاب الودية والتي يمكن أن تحصر بالآتي؟
(A) Atropine
(B) Clonidine
(C) Hydralazzine
(D) Neostigmine
(E) Propranolol

39. معالجة خناق الصدر التي تتوافق مع تناقص نظم القلب وتقي من هجمات خناق الصدر التشنجي الوعائي تشمل
(A) Isosorbide dinitrate
(B) Nifedipine.
(C) Nitroglycerin
(D) Propranolol
(E) Verapamil

40. ينقص الدلتيازم والفيراباميل من أعراض خناق الصدر بكل من الآتي ما عدا
(A) ازدياد مرحلة الانبساط
(B) إنقاص الضغط الدموي
(C) إنقاص قوة التقلص القلبي
(D) إنقاص نظم القلب
(E) إنقاص حجم القلب

41. بدراسة المدرات الجديدة، تم إعطاء دواء مدر جديد مرتين باليوم لمدة ثماني أيام. وتم الحصول على البيانات التالية:



أي من الآليات التالية هي الأفضل في شرح التأثيرات المشاهدة في الشكل؟

(A) مثبط للانهيدرازكربونيك
(B) حصار ناقل $Na^{+}/K^{+}/2Cl^{-}$ في إلقسم الصاعد من عروة هائلة
(C) حصار ناقل NaCl في الأنبوب المعوج البعيد
(D) إدرار حلولي
(E) حضر الالدوسترون في الأنبوب الجامع القشري

42. المدرات التي تزيد من توزيع الجزيئات ضعيفة الامتصاص إلى الأنبوب القسم الصاعد الثخين من النفرون تشمل
(A) Furosemide
(B) Indapamicl
(C) Mannitol
(D) Spironolactone
(E) جميع ما ذكر أعلاه

العبارات 43-44: رجل عمره 65 عاماً مصاب باعتلال عضلة قلبية لديه قصور قلب احتقاني متكرر. أخذ بالاعتبار إضافة الديجتال إلى نظامه العلاجي.

43. عند مريض يتناول الـ digoxin من اجل قصور القلب الاحتقاني، تشمل الحالات التي تساعد على ظهور السمية:
(A) فرط بوتاسيوم الدم
(B) فرط صوديوم الدم
(C) نقص كلس الدم
(D) نقص مغنزيوم الدم
(E) جميع ما ذكر أعلاه

44. السبب الرئيسي للانسمام بالديجتال هو
(A) فرط تحمل كالسيوم داخل الخلوي
(B) فرط تحميل بوتاسيوم داخل الخلوي
(C) ازدياد فعالية نظيرة ودية
(D) ازدياد مستويات الستروئيدات القشرية الكظرية
(E) جميع ما ذكر أعلاه

45. يسبب الميتل اكزانتينات مثل الـ aminophylline أي من الآتي؟
(A) تقبض وعائي في العديد من الأوعية الدموية
(B) ينقص مقدار الـ cAMP في الخلايا البدنية
(C) يوسع القصبات
(D) يفعّل أنزيم الفوسفودياستراز
(E) مركن

46. تشمل الأدوية المستعملة في الربو والتي تسبب غالباً تسرع قلب ورجفان
(A) Beclomethasan
(B) Cromolyn sodium
(C) Ipratropium
(D) Metaproterenol
(E) كل ما ذكر أعلاه

47. الدواء ذو التأثيرات الأكثر في معالجة انتقالات الفيوكروموستيروما غير القابلة للجراحة المفرز غالباً للنورابيي نفرين هو
(A) Clonidine
(B) Minoxidil
(C) Phenoxybenzamine
(D) .Propranolol
(E) Reserpine

48. العوامل التي تستطيع أن تسبب وذمات إذا تحرّرت أو حقنت قرب الأوعية الشعرية تشمل
(A) Angiotensin II
(B) Epinephrine
(C) Histamine
(D) Norepinephrine
(E) Serotonin

49. النتائج المثالية لتفعيل مستقبل بيتا تشمل أي واحد من الآتي؟
(A) هبوط سكر الدم
(B) حل الدسم
(C) تركيب الغلوكوجين
(D) نقص الرجفان العضلي الهيكلي
(E) نقص إفراز الرينين

50. تتناول مريضة الأسبرين من أجل التهاب المفاصل الرثواني منذ 8 سنوات أصبحت الهجمات الاشتدادية أسوأ وسألت طبيبها حول الأدوية التي يمكن أن توقف تطور المرض. أي من التالي ليس دواء مضاد للداء الرثواني (بطيء التأثير) معدل للمرض؟

(A) Auranofin
(B) Hydroxychloroquine
(C) Methotrexate
(D) Penicllamine
(E) Ropecoxib

51. يتوضع جسم خلية عصبية في نواة رافيه (Raphe nuclei) مع نتوءات محورية دقيقة ناعمة لغالبية مستويات الدماغ. الوسيط العصبي الذي يتحرر، والذي يمكنه أيضاً أن يكون منبه أو مثبط، على الغالب هو:

(A) Acetylcholine
(B) Dopamine
(C) Glutamic acid
(D) Norepinephrine
(E) Serotonin

العبارات 52 و53: رجل عمره 40 عاماً يتناول مشروبات كحولية عند الغداء وفي المساء لفترة طويلة من حياته. خلال السنتين الأخيرتين، ازداد تناول الكحول بثبات لديه خلال اليوم. استجابة للضغوط العائلية، توقف فجأة عن شرب الكحول. وخلال بضع ساعات بدء لديه قلق متزايد وإثارة وأظهر أعراض فرط إثارة ذاتية. تطور لديه رجفان باليدين وفي اليوم التالي أصبح لديه توهمات وأهلاسات بصرية، عند هذا المستوى تم إحضار المريض إلى المشفى.

52. أي من العبارات التالية حول استهلاك الكحولي المزمن لدى هذا المريض أكثر صحة؟

(A) بسبب جنسه، هو اكثر استعداداً لانسمام الكبد من الإناث في نفس الحالة
(B) إعطاء التيامين وريدياً سوف يعاكس الأعراض التي يعاني منها
(C) تعتمد نسبة استقلاب الايثانول لديه على المستوى الدموي
(D) من المحتمل أن يكون متحمل للايتانول نتيجة ازدياد فعالية ديهيدروجيناز الكحولية الكبدية
(E) سوف يكون الهذيان الارتماشي تشخيص بدئي ملائم لحالته

53. في غرفة الإسعاف، ازدادت شدة الأعراض، مع فرط منعكسات إلى اختلاجات. أعطي وريدياً حقنة دوائية للسيطرة على الفعالية الاختلاجية وتم قبوله بالمشفى خلال فترة الاستشفاء، استعمل العامل نفسه فموياً مع تناقص تدريجي للجرعة الدواء الذي من المحتمل انه استعمل هو

(A) Clonidine
(B) Drazepam
(C) Haloperidol
(D) Naltrexone
(E) Phenytoin

53. الحرائك الفارماكولوجية للعديد من مشتقات الهيدانتوئين، التي يتعادل كل منها بالفعالية مع الفيتيوئين، تم اختبارها بالمرحلة I من التجارب السريرية. لقد كان من المعقول تحديد الدواء ذو الخصائص الحرائكية الأكثر رغبة من تلك التي يمتلكها الفينيتوئين.

اسم الدواء	الجاهزية الحيوية الفموية (٪)	الارتباط ببروتين البلاسمي (٪)	حرائك الإطراح	تحريض السيتوكروم P450
ABC	10	90	النمط الأول	++
DEF	90	50	النمط الأول	++
GHI	50	98	النمط صفر	لا
JKL	85	10	النمط الأول	لا
MNO	95	10	النمط الأول	++

بناءً على هذه البيانات المعطاة في الجدول أعلاه، أي دواء يمتلك الخصائص الحرائكية الفارماكولوجية المثالية للاستعمال من طريق الفم في تدبير مريض مصاب باضطرابات اختلاجية؟

(A) ABC
(B) DEF
(C) GHI
(D) JKL
(E) MNO

55. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالعوامل المخدرة أكثر صحة؟
(A) تقاس فعالية المخدر بتركيزه الأدنى في الأسناخ (MAC) الذي يسبب لـ 50 ٪ من الأشخاص نقص في الاستجابة للمنبه الألمي القياسي
(B) يترافق التخدير العام بازدياد الضغط الدموي والمقاومة المحيطية الكلية
(C) إذا كان العامل المخدر منحل جداً في الدم، فسوف يمتلك بدء تأثير سريع نسبياً
(D) تستعمل العوامل الانشاقية من أجل الإجراءات الطويلة وذلك لأن المخدرات الوريدية شديدة السمية في حال استعمالها أكثر من بضع دقائق
(E) تترافق حالة التخدير الجراحي مع شلل عضلي تام

56. سوف يخضع مريض لعمل جراحي قصير، وسوف يستعمل مخدر وريدي. أي من العبارات التالية حول العوامل المخدرة الوريدية اكثر صحة؟
(A) أكثر احتمالاً أن يحدث الإقياء بالـ Propofol من بقية العوامل
(B) هبوط الضغط الدموي المحدد الرئيسي لاستعمال الكيتامين
(C) التثبيط التنفسي ما بعد العمل الجراحي الناجم عن midazolam يمكن أن يتضاءل باستعمال Flumazenil
(D) القيمة الرئيسية لـ Fentanyl هو قدرته أن يسبب ارتخاءً عضلياً
(E) من المحتمل أن يزيد الـ thiopental من جريان الدم الدماغي

57. مريض بالسرطان بالمرحلة النهائية يعاني من ألم متزايد تدريجي في شدته. في تدبير الألم لدى هذا المريض:
(A) يحدث الاعتماد الفيزيائي عالمياً في المراحل المتأخرة من المرض
(B) لتأخير تطور الاعتماد يجب عدم إعطاء المسكنات الإفيونية مطلقاً من أجل المعالجة البدئية في تدبير الألم المزمن
(C) الـ Meperidine هو أكثر فعالية من الـ morphine في حالات الألم السرطاني
(D) الأدوية المضادة للالتهاب غير الستروئيدية قد تسيطر على الأعراض خلال الجزء الهام من سير المرض
(E) غياب التأثير الموهم

58. أي من التأثيرات التالية للمسكنات الأفيونية أكثر احتمالاً أن تظهر خلال تفعيل المستقبلات mu؟
(A) تثبيط السعال
(B) ارتفاع في الضغط القسم PCO_2 الشرياني
(C) الاقياء
(D) التركين
(E) توسع وعائي

59. تؤدي أحياناً الأدوية المحدثة للمرح والسعادة إلى الاعتماد أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث اعتماد فيزيائياً؟
(A) Amphetamine
(B) Cocaine
(C) Heroin
(D) Mescaline
(E) Secobarbital

60. هذا العامل يعتبر الآن الدواء الأول المفضل في تدبير صرع الغيبوبة بالإضافة للصرع الجزئي، الصرع المعمم الأساسي والقوى الارتجاجي.
(A) Carbamazepine
(B) Clonazepam
(C) Ethosuximide
(D) Phenytoin
(E) Valproic acid

61. إذا تناول أحد المرضى الـ amitriptyline ومريض آخر تناول chlorpromazine، فإن كلاهما من المحتمل أن يعاني:
(A) إلعاب زائد
(B) سوء وظيفة خارج هرمية
(C) تثدي

(D) ازدياد حركية المعدة والأمعاء

(E) هبوط ضغط انتصابي

62. تتعلق البيانات التالية بالفعالية النسبية للأدوية المفترض استقصاءها كحاصرات لنواقل الأغشية (أجهزة عود الالتقاط) من أجل ثلاثة نواقل عصبية في الـ CNS.

اسم الدواء	التأثيرات الحاصرة لنواقل الجملة العصبية المركزية		
	Dopamine	Serotonin	Norepinephrine
UCSF1	+++	لا	لا
UCSF2	+++	++++	++
UCSF3	لا	++	++
UCSF4	لا	+++	++
UCSF5	+	+	لا

المفتاح: عدد إشارة (+) يشير لشدة التأثيرات الحاصرة.

أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يكون فعّال في معالجة اضطرابات الاكتئاب الرئيس، ولكن أيضاً ربما يسبب تأثيرات غير مرغوبة ملحوظة تشمل اضطراب الأفكار، توهمات، إهلاسات وزورانية؟

(A) UCSF1
(B) UCSF2
(C) UCSF3
(D) UCSF4
(E) UCSF5

63. امرأة مطلقة عمرها 38 عاماً، تعيش لوحدها، زارت طبيبها النفسي لأنها كان مكتئبة. تشمل أعراضها تقييم ذاتي متدني مع اجترار متكرر لأمورها غير الهامة مع فرط نوم. كانت hyperphadic وتعاني من شعور ثقل في أطرافها. وضع التشخيص البدئي كاضطراب اكتئابي أساسي مع أعراض لا نموذجية. بدأ العلاج بالـ amitriptyline، ولكن بعد 2 شهر لم تتحسن المريضة بشكل هام. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون ذو قيمة علاجية عند هذه المريضة المصابة بالاكتئاب؟

(A) Buprenophine
(B) Diazepam
(C) Paroxetine
(D) Methylphenidate
(E) Risporidone

64. لم يظهر التقييم النفسي للمريضة بعد 6 أسابيع معالجة بمثبط مونوامينواكسيداز (MAOI) أي تحسن. ووصف لها الطبيب النفسي الآن Fluoxetine حيث بدأت به المريضة منذ يومين بعد إيقافها لآخر جرعة من MAOI. بما أن MAOIs المستعملة كمضادة للاكتئاب تستمر تأثيراتها لمدة أسبوعين أو أكثر بعد إيقاف العلاج بها، النتيجة الأكثر احتمالاً لإعطاء الـ fluoxetine بأنه سوف يسبب

(A) تحسن سريع في أعراضها الاكتئابية
(B) شذوذات في تخطيط القلب الكهربائي
(C) سوء وظيفة خارج هرمية
(D) متلازمة السيروتونين
(E) زيادة وزن

65. يمتلك الفينوتيازينات تأثيرات مختلفة على أنواع مختلفة من المستقبلات، ولكن لا يبدو أنها تتداخل مع مستقبلات:

(A) Dopamine
(B) Histamine
(C) Nicotine
(D) Norepinephrine
(E) Muscarine

66. أي من العبارات التالية حول عسرة الحركة الآجل أكثر صحة؟

(A) يمكن أن تخف الأعراض بازدياد الجرعة الدوائية لمضاد النفاس
(B) يمكن إنقاص شدتها بإعطاء أدوية حاصرة لمستقبل الموسكاريني
(C) تحدث خلال الأسابيع الأولى من المعالجة بالأدوية المضادة للنفاس
(D) من المحتمل أن يفاقم الـ clozapine الأعراض
(E) هي اضطرابات حركية شبيهة بداء باركنسون

67. مريض نفسي يتناول أدوية تطور لديه رجفان، ضخامة درق وازدياد الكريات البيض. الدواء الذي تناوله أكثر احتمالاً أن يكون:
(A) Clomipramine
(B) Haloperidol
(C) Imipramine
(D) Lithium
(E) Sertraline

68. آلية تأثير البنزوديازيبينات هي
(A) تفعيل مستقبلات الـ $GABA_B$
(B) معاكسة مستقبلات الغليسين في النخاع الشوكي
(C) حصر تأثيرات حمض الغلوتاميك
(D) ازدياد ناقلية شاردة الكلور بتوسط الـ GABA
(E) تثبيط الـ GABA أمينوترانسفيراز

69. الدواء الذي يستعمل في معالجة داء باركنسون وسوف ينقص من التأثيرات الجانبية خارج الهرمية للمنعشات العصبية هو
(A) Amantadine
(B) Levodopa
(C) Pergolide
(D) Selegiline
(E) Trihexyphenidyl

70. بعد تناول جرعة كبيرة جداً من البنزوديازيبين، ثم قبول المريض في المشفى. أي من الآتي غير محتمل أن يكون ذو قيمة علاجية في تدبير هذا المريض؟
(A) إعطاء الـ naloxone
(B) غسيل معدة إذا وضع الأنبوب
(C) الإعطاء الوريدي لـ flumazenil
(D) حماية الطرق الهوائية
(E) دعم التهوية

71. رجل عمره 65 عاماً مصاب بتجرثم الدم سوف يعالج بمشاركة الصادات تضم الأميكاسين في النظام الدوائي، فهو غير محتمل أن يؤثر ضد
(A) *العصوانيات الهشة*
(B) *الاشيريشيا الكولونية*
(C) أنواع الانتروباكتر
(D) *الكلبسيلا الرئوية*
(E) *المتشارية الذابلة*

72. إذا تسببت عصية سلبية الغرام هوائية في تجرثم الدم وقد أثبت أنها مقاومة على الأمينوغلوكوزيدات، فإن آلية المقاومة أكثر احتمالاً أن تكون ناجمة عن
(A) تبدل طريق تركيب الفولات الجرثومي
(B) نقص تراكم الدواء داخل الخلوي
(C) تعطيل الدواء بمجموع الترانسفيراز الجرثومي
(D) تحريض تركيب البيتالاكتاماز
(E) إنتاج مركبات الـ thiol اللاقطة للدواء

73. خصائص إعطاء جرعة واحدة من الأمينوغلوكوزيدات مقارنة مع الطرق الاعتيادية للجرعة (كل 6-12 ساعة) تشمل
(A) نقص التقاط الدواء من قبل قشر الكلية
(B) نسبة المستويات المصلية الذروية للدواء (peak) إلى (MIC) التركيز المثبط الأدنى للدواء تكون أعلى
(C) التأثير المتأخر للصادة
(D) جميع ما ذكر أعلاه
(E) ليس جميع ما ذكر

74. تنتج البيتالاكتاماز من قبل سلاسلات *المستدمية النزلية، الموركسيلات النزلية، والنسيريا البنية* المسؤولة عن المقاومة ضد البنسلين G. أي من الصادات التالية أكثر احتمالاً أن يكون فعالاً ضد جميع سلالات من متعضيات السلالات المذكورة أعلاه؟
(A) Ampicllin
(B) Ceftriaxone
(C) Clindamcin
(D) Gentamicin
(E) Piperacillin

العبارات 75-76: مريض عمره 36 عاماً قبل بالمشفى بعد أذيات نتيجة حادث سيارة تطور لديه بعد عدة أسابيع انتان مجاري بولية ناجم عن *العصيات الزرق*. يشمل الدواء الحالي المستعمل لدى هذا المريض المسكنات الافيونية

والـ Ibuprofen من أجل الألم. تشمل القصة الدوائية السابقة للمريض اندفاع شديد تالي للمعالجة بالـ cefactor من أجل التهاب أذن وسطى. تظهر البيانات التالية حساسية المستعمرات الجرثومية تجاه الصادات المعزولة من مصادر بولية في المشفى:

	نسبة حساسية المستعمرات المعزولة من مصادر بولية				
اسم المتعضية	Ampicillin	Ciprofloxacin	Tobramycin	Cefipime	Ticarcillin –Clavulanate
الايشريشيا الكولونية	50	99	98	100	50
الكليبسيلا الرئوية	5	100	99	100	50
المتقلبات الراجية	90	98	998	100	90
العصيات الزرق	0	89	90	94	90
المتشارية الذابلة	8	70	80	85	82
العنقودية المذهبة	13	67	0	0	13
العنقودية البشروية	14	67	0	0	12

75. إذا تم وصف جرعة وحيدة من الدواء لهذا المريض فإن الاختيار الأكثر ملاءمة بالاعتماد على الفعالية والأمان هو
(A) Ampicilin
(B) Cefipime
(C) Ciprofloxacin
(D) Ticarcillin- Clavulanate
(E) Tobramycin

76. بما أن نسبة الوفيات تصل تقريباً إلى 50٪ عند المرضى الذي لديهم انتان دم بالعصيات الزرق، فينصح عادة باستعمال بالصادات المعروفة بفعاليتها التساندية ضد هذه المتعضيات الدقيقة. أي من الصادات الثنائية التالية معروفة بتساندها ضد *العصيات الزرق*؟
(A) Ampicillin + tobramycin
(B) Cefipime + Vancomycin
(C) Ciprofloxacin + ampicillin
(D) Tobramycin + ticarcillin
(E) Trimethoprim + sulfamethoxazole

77. أم عمرها 24 عاماً لديها رضيع صغير، عولجت بالسيبروفلوكساسين من أجل انتان مجاري بولية. بإعطاء معلومات للمريض حول السيبروفلوكساسين أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) تواقت أخذ مضادات الحموضة قد يتداخل في الامتصاص الهضمي مع السيبروفلوكساسين
(B) سوف يؤثر السيبروفلوكساسين ضد أخماج الخمائر المرافقة
(C) إذا كانت مرضع، يتوجب عليها إيقاف الإرضاع خلال تناول السيبروفلوكساسين
(D) يحدث التهاب الأوتار لدى بعض المرضى
(E) قد يزيد الدواء من التأثيرات المنبهة للكافئين

78. امرأة عمرها 19 عاماً مصابة بالتهاب جيوب متكرر عولجت بمختلف الصادات في مناسبات متعددة. خلال الكورس العلاجي لإحدى المعالجات ظهر لديها إسهال شديد وتم قبولها بالمشفى. أظهر تنظير السين والمستقيم وجود التهاب كولون وأثبت وجود أغشية كاذبة نسيجياً. أي من الأدوية التالية الموصوفة من طريق الفم أكثر احتمالاً أن تكون فعّالة في معالجة التهاب الكولون الناجم عن *المطثيات الصعبة*؟
(A) Ampicillin
(B) Cefazolin
(C) Clindamycin
(D) Metronidazole
(E) Teracycline

99. في تدبير مريض الايدز، تستعمل السلفوناميدات غالباً مشاركة مع مثبطات الفولات ريوكتاز. ولكن مثل هذه المشاركة تمتلك فعالية قليلة ضد
(A) *الاشيريشيا الكولونية*
(B) أنواع النوكارديا
(C) *المتكلس الرئوي الكاريني*
(D) *التوكسوبلاسما القوندية*
(E) *اللولبية الشاحبة*

العبارات 80-81: مريضة مصابة بانتقالات كوريوكارسينوما عولجت بالبدء بالميتوتركزات مع الدكيتوميسين ومن ثم بمشاركة السيزبلاتين مع الفنكرستين في كل من النظامين العلاجيين ثم الوصول للجرعة العظمى حتى وصلت السمية التي حُددت بالـ 2 لغاريتم من تناقص عدد الصفيحات الدموية تم مراقبة تأثيرات العلاج بقياس الغونادوترومين الكوريوني (المشيمي) (UCG، U/بول 24 ساعة)، كما هو مشاهد في البيانات أدناه.

الغونادوتروبين الكوريوني (وحدات/24 ساعة)		
النظام العلاجي	البدئي	بعد المعالجة
Methotrexate + dactinomycin	10^8	10^5
Cisplatin + Vincristine	10^7	10^3

80. أي من العبارات التالية حول هذه البيانات أكثر صحة؟

(A) التأثير الأعظمي للميتوتركيزات مع الدكيتوميسين كان 2 لغاريتم تناقص في معايرة UCG

(B) الدواء المحرض لتغيرات في معايرة UCG يتناسب مباشرة مع تناقص عدد الصفيحات الدموية

(C) التأثير الأعظمي للسيزبلاتين والفنكرستين كان 4 لغاريتم تناقص في معايرة UCG

(D) التأثيرات الدوائية المضادة للسرطان على معايرة UCG لها علاقة مباشرة مع الموت الخلوي

(E) المعايرة الأخيرة لـ UCG تظهر بأن المريضة قد شفيت

81. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعمل في هذه الحالة خاطئة؟

(A) السمية القلبية لـ dactinomycin هي سمية محدودة بالجرعة

(B) تستعمل المعالجة المنقذة بالـ Leucovoorin عند المرضى المعالجين بالـ methotrexate

(C) إن الميتوتركزات والفنكرستين كلاهما من الأدوية النوعية للحلقة الخلوية

(D) سوف تستخدم الإماهة بمحلول ملحي خلال المعالجة بالسيزبلاتين لإنقاص من السمية الكلوية

(E) نظام السيزبلاتين مع الفنكرستين من المحتمل أن يكون ذو سمية عصبية

82. طالب أجنبي عمره 20 عاماً يحضر في كلية في كاليفورنيا سوف يعالج من أجل سل رئوي مكتسب بينما كان يعيش في جنوب شرق آسيا. باستثناء المقاومة الدوائية، يشمل النظام العلاجي بالصادات الايتامبتول، ايزونيازيد (مع إعطاء فيتامين B_6)، بيرازينامبد والريفامبين. تبين أن مرضه يستجيب جيداً للنظام العلاجي والنتائج المخبرية البيولوجية تظهر وجود تحسس للأدوية، فسوف يكون من الملائم بعد شهرين أن

(A) يبدل نظامه العلاجي إلى الوقاية بالايزوينازيد

(B) إيقاف البيرازينامبد

(C) تقييم الوظيفة العينية

(D) مراقبة فعالية الأميلاز

(E) إيقاف تناول فيتامين B_6

83. أي من العبارات التالية حول الحرائك الفارماكولوجية للأدوية المضادة للفطور صحيحة؟

(A) يحصر الامفوترسين B تحول الـ Lansterol إلى ergosterol

(B) الـ Flucytosine هو الدواء المفضل في الوقت الحالي في داء المبيضات المريئي

(C) يثبط الـ Griseofulvin السيتوكروم P450 الكبدي

(D) يرتبط الـ Ketoconazole مع الـ ergosterol ليشكل مسامات ضعيفة في الأغشية الخلوية الفطرية

(E) الـ Fluconazole من طريق الفم يستعمل وقائياً ضد التهاب السحايا الفطري

العبارات 84-85: طالب كلية عمره 20 عاماً أحضر إلى غرفة الإسعاف بعد تناوله جرعة مفرطة من دواء بدون وصفة طبية. المريض كان مرتبك ويميل للنعاس. ولديه فرط تهوية هو متجفف الآن مع ترفع حروري. تبين التحاليل المصلية وجود فجوة شاردية anion gap من الحماض الاستقلابي.

84. السبب الأكثر احتمالاً لهذه العلامات والأعراض هو جرعة مفرطة من

(A) Aspirin

(B) Acetaminophen

(C) Dextromethorphan

(D) Diphenhydramine

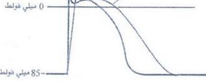
(E) Ethanol

85. في تدبير هذا المريض أي من الإجراءات التالية من غير المتحمل أن تكون ذات قيمة علاجية؟
(A) قلونة البول
(B) إصلاح الاحمضاض الاستقلابي والاضطراب الشاردي
(C) غسيل المعدة بوضع أنبوب رغامي
(D) التحال الدموي، إذا لم يسيطر على pH أو العلامات العصبية المركزية بثبات
(E) معالجة بال acetylcysteine

86. أم شابة مرضعة لوليدتها عمرها 2 شهر. أي من الحالات الدوائية التالية أكثر احتمالاً أن تكون آمنة عند المرضع؟
(A) Doxycycline من أجل داء لايم
(B) Metronidazole من أجل داء المشعرات
(C) Nystatin من أجل أخماج الخمائر (yeast)
(D) Phentermine من أجل إنقاص الوزن
(E) Triozlam المستعملة كحبوب منومة

87. الوقاية الكيميائية للمسافرين إلى المناطق الجغرافية الموبوءة *بالمصورات المنجلية* المقاومة على الكلوروكين من المفضل أن تكون باستعمال
(A) Atovaqyuone
(B) Mefloquine
(C) Primaquine
(D) Pyrmethamine + sulfadoxine
(E) Quinine

88. تم عزل ليف بوركنجي القلبي من قلب حيوان ووضع في حجرة تسجيل. تم تعليق أحد خلايا بوركنجي بناقل كهربائي مجهري وتم تسجيل كمون العمل حيث تم إجراء تنبيه واحد في الثانية. يظهر الشكل تمثيل لكمون العمل الشاهد باللون الأسود. بعد التوازن، ثم إضافة الدواء إلى سائل التغذية خلال متابعة التسجيل يظهر الشكل تمثيل لكمون العمل ثم الحصول عليه في ذروة (peak) تأثير الدواء كتعزيز لكمون العمل (الملون). حدد الدواء من القائمة التالية:



(A) Amiodarone
(B) Bretylium
(C) Diltiazem
(D) Flecainide
(E) Fluoxetine
(F) Lidocaine
(Q) Nitroglycerin
(H) Propranolol
(I) Sotalol
(J) Verapamid

89. عند المرضى المصابين بداء الورأم الحبيبي المزمن أي من العوامل التالية تزيد من تركيب TNF، مؤدية إلى تفعيل البلعمة؟
(A) Aldesleukin
(B) Cyclosporine
(C) Filgrastim
(D) Infiximab
(E) Interferon gamma

90. امرأة عمرها 43 عاماً أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى من قبل أخاها. من خلال زيارته لمنزلها الذي تعيش فيه وحدها تميل للنعاس، مع اضطراب الكلام. المريض لديها قصة طويلة من المشاكل النفسية المعالجة، وقد خشي أخاها بأنها قد تكون تناولت جرعة مفرطة من واحدة أو أكثر من أدويتها الموصوفة لها:

أظهر الفحص الفيزيائي عدم انتظام النظم القلبي، تنفس سطحي، تثبيط أصوت الأمعاء، توسع حدقة، وفرط حرارة. بين ECG ازدياد عرض مركب QRS مع تبدلات بموجة T. إذا كانت هذه المريضة قد تناولت جرعة دوائية مفرطة، فالعامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:

(A) Clozapine
(B) Fluoxetine
(C) Lithium
(D) Thioridazine
(E) Zolpidem

91. لقد أصبح الانسمام بالكوكائين مشكلة شائعة في غرف الإسعاف في المشفى. أي من الأدوية التالية من غير المحتمل ان تكون ذات قيمة في تدبير فرط جرعة الكوكائين؟

(A) Dantrolene
(B) Diazepam
(C) Lidocain
(D) Naltrexone
(E) Nitroprusside

العبارات 92-93: مريض عمره 30 عاماً بالمشفى مصاب بالإيدز، تعداد CD4 50/ ميكروليتر. عولج بمضادات للروتافيرس عالي الفعالية (HAART) المؤلفة من zidovudine (ZDV)، Lamvudine (3TC)، وindinavir. وأدوية أخرى أضيفت لهذا المريض تشمل acyclovir، clarithromycin، foscarnet، rifabutin، وtrimethoprim-sulfamethoxazole.

92. أي من العبارات التالية حول التدبير الدوائي لهذا المريض صحيحة؟

(A) الـ acyclovir فعّال جداً في أخماج CMV
(B) الـ Foscarnet أو فعالية ضد سلالات TK⁻ من HSV
(C) يحرض Indinavir تشكل الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(D) إن التهاب البنكرياس سمية محددة بالجرعة لـ Zidovudine
(E) سوف لن يكشف RNA الفيروسي في دم هذا المريض

93. لا تفيد جميع الأدوية التي وصفت لهذا المريض في الوقاية أو المعالجة ضد الأخماج الانتهازية الناجمة عن:

(A) *المبيضات البيض*
(B) *الفيروس المضخم للخلايا*
(C) *المتفطرات الطيرية داخل الخلايا*
(D) *المتكيس الرئوي الكاريني*
(E) *التوكسوبلاسما القوندية*

94. بعد حفلة طوال الليل، تم إحضار رجل عمره 38 عاماً لغرفة الإسعاف في الخامسة صباحاً من قبل أصدقائه. في الساعات المبكرة من الصباح أصبح المريض سعيد جداً ومثار وكثير الكلام. بعد ساعة واحدة أصبح مصاباً بالدوار وشاحب تماماً وثم أصيب بالإقياء. لاحظا أصدقائه فيما بعد أن شفاهه وأصابعه أصبحت ذات حركات نفضية سريعة وبدأ عليه الأهلاس. أظهر الفحص الفيزيائي في المشفى رجل جيد اللباس ومظهر يدل على الثراء وهو مثار جداً وغير متناسق. كان ضغط الدم لديه 110/180 ملم ز، نظم القلب 100/دقيقة. ونظم التنفس 20/دقيقة. الأعراض والعلامات الأخرى تشمل شحوب جفاف أغشية الفم، توسع حدقة، فرط حرارة وازدياد المنعكسات الوترية العميقة. التشخيص البدئي المعقول في هذه الحالة بأن المريض متسمم بالـ

(A) Cocain
(B) Ethanol
(C) Flunitrazepam
(D) Hashish
(E) Heroin

95. أي من التالي أقل احتمالاً أن تكون من خصائص الانسمام المزمن بالرصاص؟

(A) تنخر أنبوبي حاد
(B) العقم
(C) وذمة رئة نزفية
(D) فقر دم ضد الكريات
(E) شلل العصب الكعبري

96. أي من العبارات التالية حول الـ reserpine خاطئة؟

(A) يحصر آلية الحامل المتوضع في غشاء الناقل المشبكي للحويصلات الخازنة
(B) يسبب بجرعاته العالية أعراضاً تشبه الاضطراب الاكتئابي الشديد
(C) مشتق من مصدر نباتي

(D) ارتفاع الضغط الشرياني هو استطباب لاستعماله، ولكن نادراً ما يستعمل الآن

(E) يستعمل في تدبير الفيوكروموسيتوما

97. أي من العوامل التالية تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني هو طليعة دواء تتحول إلى الشكل الفعال في الدماغ؟

(A) Clonidine
(B) Doxazosin
(C) Methylopa
(D) Nitroprussiule
(E) Verapamil

98. أي من العبارات التالية حول الكوكائين خاطئة؟

(A) يحصر أقنية الصوديوم في الأغشية المحورية

(B) يزيد الضغط الدموي نتيجة قدرته على تحرير النورابين نفرين من النهايات العصبية الودية

(C) قد يحدث بالجرعات العالية اضطراب نظم قلبي

(D) مشتق من مصدر نباتي

(E) تطبيقه الموضعي قد يفيد كمخدر مرضعي ومحدد للنزف

99. إن تناول المحار خلال الـ red tide (نتيجة أنواع الكثيرة من dinoflagellate) لا ينصح به. وذلك لأن المحار من المحتمل أن يحتوي

(A) الزرنيخ
(B) ذيفان البوتيللي
(C) سيانيد
(D) Saxitoxin
(E) Tetrodotoxin

100. أي من العبارات التالية حول حاصرات مستقبلات بيتا الأدرنرجية خاطئة؟

(A) يجب تفادي حاصرات بيتا غير الاصطفائية عن مرضى الربو القصبي

(B) يتم حصار كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرنرجية بالـ Labetalol

(C) قد يفيد الـ Glucugcn في معاكسة التثبيط القلبي المحدث بحاصرات بيتا

(D) تخفي علامات تطور فرط نشاط الدرق

(E) تشمل معالجة الزرق بشكل شائع استعمال الـ Propranolol موضعياً

101. أنثى عمرها 35 عاماً، لم تصبح حاملاً بعد، تعاني منذ شهر من ألم، عدم راحة، تثبيط مزاجي خلال الدورات الطمثية. قد تستفيد من استعمال المثبط الاصطفائي لعود التقاط السيروتونين.

(A) Amitriptyline
(B) Bupropion
(C) Mirtazapine
(D) Paroxetine
(E) Trazodene

102. رجل مدمن على الهيروئين عمره 23 عاماً، أحضر إلى المشفى يعاني من بطء حركة وصلابة عضلية ملحوظة ورجفان، ولسوء الحظ كانت الحركات خارج الهرمية دائمة لديه، حيث أنه كان يتناول هذا العامل السام لخلايا الأعصاب الدوبامينرجية في الجسم المخطط الأسود.

(A) MDMA
(B) MPTD
(C) Ma-huang
(D) Meperidine
(E) Mescaline

103. أي من العبارات التالية حول Pentazocine خاطئة؟

(A) مسكنة على الأقل بشكل يتعادل مع الكودئين

(B) تحدث تركيناً

(C) تصنف كمقلد ومعاكس مختلط

(D) مقلد تام على مستقبلات mu

(E) قد تتداخل مع التأثيرات المسكنة للمورفين

104. رجل مصاب بانفصام عمره 24 عاماً، عولج لعدة سنوات بالهالوبيريدول ولكن أصبحت لديه التأثيرات الشبيهة بداء باركنسون تسوء، أوقف الدواء وبدء بالمعالجة بالـ Olanzapine. أي من العبارات التالية حول المعالجة الجديدة خاطئة؟

(A) قد تحتاج التأثيرات المضادة للنفاس عدة أسابيع

(B) تخفف بعض الأعراض السلبية للفصام

(C) تسبب نقص المحببات

(D) تمتلك ألفة عالية تجاه مستقبلات السيروتونين أكثر من مستقبلات الدوبامين في الجملة العصبية المركزية

(E) أقل تأثيراً على وظيفة النخامى من الهالوبيريدول

105. مريض عمره 44 عاماً يعاني من الإدمان الكحولي أدخل ضمن برنامج معالجة للمقيمين حيث يؤكد على معالجة المجموعة وتستعمل عوامل فارماكولوجية. أعطي المريض دواءً ينقص من الرغبة في الكحول، من المحتمل أن يتداخل مع الوظائف العصبية المنظمة للببتيدات الأفيونية. وبما أن الدواء لم يسبب تأثيرات غير مرغوبة إذا تناول المريض المشروبات الكحولية، فيمكن تحديد الدواء على أنه

(A) Bupropion
(B) Disulfiram
(C) Nalbuphine
(D) Naltrexone
(E) Setraline

106. امرأة عمرها 32 عاماً حضرت بألم بطني في الربع السفلي ومفرزات قيحية مهبلية حيث أظهر تلوين غرام وجود عصيات سلبية الغرام. كان التشخيص الأولي مرض حوضي التهابي. أي من العبارات التالية حول هذه المريضة صحيحة؟

(A) الأمينوغلوكوزيدات فعالة ضد اللا هوائيات

(B) Cefoxitin ذات فعالية ضد *العصوانيات الهشة*

(C) تحتاج أخماج الكلاميديا الحوضية الالتهابية لإعطاء الأمبيسلين

(D) إعطاء جرعة وحيدة من Azithromycin عادة شافية

(E) المريضة بالمرض الحوضي الالتهابي يجب أن تقبل في المشفى

107. هذا العامل، الذي يستعمل في المعالجة الكيميائية للمفوما هودجكين، هو محرض فعال للابيضاض

(A) Dacarbazine
(B) Doxorubicin
(C) Prednisone
(D) Procarbazine
(E) Vin blastine

108. يستعملك الـ Bleomycin في أنظمة المشاركة الدوائية الأكثر فعالية في المعالجة الكيميائية لكارسينوما الخصية. أي من العبارات التالية حول هذا الدواء صحيحة؟

(A) يؤثر بشكل رئيسي على الطور M من الحلقة الخلوية

(B) مشتق من لحاء أشجار Yew

(C) تثبيط نقي العظام مرتبط بالجرعة

(D) يحدث اعتلال أعصاب محيطي في أكثر من 50٪ من المرضى

(E) قد يحدث ارتشاحات رئوي وتليف

109. حضر طالب في المدرسة العليا بصداع، حمى، وسعال منذ يومين. القشع كان قليلاً وغير قيحي وأظهر تلوين غرام وجود خلايا بيضاء ولكن لم يظهر متعضيات. حيث أن المريض يبدو أنه مصاب بذات رئة لا نموذجية، فيجب عليه البدء بمعالجته بالـ

(A) Cefazolin
(B) Clindamycin
(C) Erythromycin
(D) Gentamicin
(E) Trovafloxaein

110. أي من العبارات التالية حول Ciprofloxacn خاطئة؟

(A) مبيد جرثومي ضد المتعضيات المتحسسة عليه

(B) يثبط التوبوايزوميراز الجرثومي

(C) هناك ازدياد في السلالات المقاومة من المكورات الإيجابية الغرام

(D) أثبت أنه آمن خلال الحمل

(E) التهاب الأوتار من التأثيرات الجانبية المحتملة

111. الدواء المفضل في تدبير تخلخل العظام الناجم عن استعمال الستروئيدات القشرية السكرية بجرعة عالية هو

(A) Alendronate
(B) Calcitonin
(C) Mestranol
(D) Oxandrolone
(E) Vitamin D

112. تشمل آلية تأثير الـ Cyclosporine

(A) تفعيل الـ Calcineurin

(B) الارتباط مع الـ Cyclophillin يسبب تثبيط الفوسفاتاز السيتوبلاسمية

(C) حصار مستقبلات الانترلوكن - 2 (2-11)

(D) تثبيط الفوسفوليباز A_2

(E) تثبيط الطلائع المكونة لنقي العظام

113. الانسمامات العارضة بالأسبرين والإيبوفروفين شائعة الحدوث، كلا الدوائين متوفرين دون وصفة طبية (OTC) كأقراص ذات مذاق طيب قابلة للمضغ. في حالات فرط الجرعة الأسبرين أكثر احتمالاً من الإيبوبروفين أن يسبب:

(A) عدم استقرار ذاتي

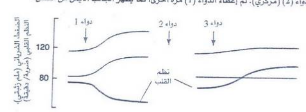
(B) تنخر كبدي

(C) حماض استقلابي

(D) نقص صفيحات

(E) اضطراب نظم قلبي بطيني

العبارات 114-115: مادة مخدرة أعطيت كجرعة وريدية (الدواء 1) بينما تم تسجيل الضغط الانقباضي والانبساطي ونظم القلب، كما هو مبين في الشكل على الجانب الأيسر أدناه. بينما تم إيقاف التسجيل. أضيف الدواء (2) (مركزي). ثم إعطاء الدواء (1) مرة أخرى، كما يظهر الجانب الأيمن من الشكل.



114. حدد الدواء (1) من القائمة الآتية



(A) Atropine
(B) Diphenhydramin
(C) Echothiophate
(D) Endothelin
(E) Epinephrine
(F) Histamine
(G) Isoproterenol
(H) Norepinephrine
(I) Phentolamine
(J) Phenylephrine
(K) Terbutaline

115. حدد الدواء (2) من القائمة الآتية

(A) Angiotensin II
(B) Atropine
(C) Bethanechal
(D) Diphenlhydramin
(E) Endothelin
(F) Epinephrine
(G) Isoprotorenol
(H) Norepinephrine
(I) Phentolamine
(J) Phenylephrine
(K) Terbutaline

116. أي من العبارات التالية حول الـ mebendazole خاطئة؟

(A) هو الدواء الأول المفضل في معالجة أخماج الديدان الشصية والدبوسية

(B) يسبب تفاعل مازوتي، الذي ينجم عن المنتجات السامة من الديدان الميتة

(C) يجب تفاديه خلال الحمل

(D) يثبط تراص الأنابيب الدقيقة

(E) يمتلك مؤشر علاجي مرتفع

117. في معالجة قصور الدرق، يفضل التيروكسين عن Liothyronine لأن التيروكسين

(A) يمكن أن يصنع بسهولة أكبر من تقنية تأشب الـ DNA

(B) ذو نصف عمر أطول

(C) يمتلك ألفة أعلى تجاه مستقبلات الهرمون الدرقي

(D) ذو تأثير أسرع

(E) أكثر احتمالاً أن يحسن من مزاج المريض

118. أي من العبارات التالية حول محرضات إفراز الأنسولين خاطئة؟

(A) بحصر أقنية البوتاسيوم في أغشية خلية بيتا البنكرياسية
(B) يؤدي استعمالها المزمن إلى نقص الغلوكاكون
(C) فعالة في النمط الأول والثاني من السكري
(D) قد يكون هبوط سكر الدم شديداً بمركبات السلفونيل يوريا الأكثر قوة
(E) يمتلك الـ Repaglinide بدء تأثير سريع ولكنه ذو مدة تأثير قصيرة جداً

119. امرأة شابة تسأل عن نصيحة كونها قامت بجماع جنسي غير محمي قبل (12) الساعة. بناءً على دورتها الطمثية، تتوقع حدوث الحمل. أي من الأدوية التالية يجب عليها أن تستعمل كمانع حمل ما بعد الجماع؟
(A) Clomiphene
(B) Diethylstilbesterol+ raloxifene
(C) Ethinylestradiol + norethindrone
(D) Flutamide
(E) Letrozole + finasteride

120. فيما يتعلق باستعمال الـ Thiazolidinedione في الداء السكري، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) هي محرضات للأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(B) تتداخل مع مستقبلات Peroxisome-prolifetator-activated
(C) هبوط سكر الدم المشكلة الرئيسية لها، عندما تستعمل كمعالجة وحيدة مفردة في النمط الثاني من الداء السكري
(D) تنقص كلاً من ارتفاع سكر الدم الصيامي وما بعد الطعام
(E) على الرغم من أنه نادر، يسبب troglitazone قصور كبدي

مفتاح الإجابات للامتحان 1*

1. D (5)
2. B (1)
3. B (26)
4. B (20.13.9)
5. A (17)
6. C (16)
7. E (14)
8. E (15.14)
9. A (15.11)
10. A (7)
11. C (7)
12. B (3)
13. D (1)
14. C (9.6)
15. C (27)
16. A (8)
17. B (36)
18. B (15)
19. E (33)
20. A (34)
21. C (12.11)
22. B (12)
23. B (18)
24. A (19.18)
25. A (20)
26. C (36)
27. C (2)
28. C (1)
29. B (3)
30. C (4)
31. A (9 .8 .6)
32. A (33)
33. B (2)
34. D (9)
35. C (8)
36. D (34)
37. B (40)
38. E (10)
39. E (12)
40. E (12)
41. A (15)
42. C (15)
43. D (13)
44. A (13)
45. C (20)
46. D (20)
47. C (11.10)
48. C (16)
49. B (9)
50. E (36)
51. E (21)
52. E (32 .23)
53. B (59 .23 .22)
54. D (24 .3)
55. A (25)
56. C (25 .22)
57. D (36 .31)
58. B (31)
59. D (32)
60. E (24)
61. E (30.29)
62. B (30.29)
63. C (30)
64. D (30)
65. C (29)
66. A (29)
67. D (29)
68. D (22.21)
69. E (29.28)
70. A (59.22)
71. A (51.45)
72. C (45)
73. D (45)
74. B (51.43)
75. E (51.43)
76. D (45.43)
77. B (46)
78. D (51.50 .43)
79. E (53.46)
80. C (55)
81. A (55)
82. B (47)
83. E (48)
84. A (59.36)
85. E (59)
86. C (48)
87. B (53)
88. A (14)
89. E (56)
90. D (59.30)

* الأرقام بين القوسين هي الفصول التي يمكن إيجاد الإجابات فيها.

(58) D .91
(49) B .92
(49.48) A .93
(59.32) A .94
(59.58) C . 95
(11.6) E .96
(11) C .97
(9.6) B .98
(6) D .99
(12.11.10) E . 100

(30) D . 101
(32.28) B .102
(31) D .103
(29) C .104
(32.31.23) D .105
(51.43) B .106
(55) D .107
(55) E .108
(51.44) C .109
(46) D .110

(42) A .111
(56) B .112
(57.36) C .113
(9) J .114
(10) I .115
(54) B .116
(38) B .117
(41) C .118
(40) C .119
(41) C .120

الملحق III

امتحان 2

توجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختبر جواباً واحداً أو متمماً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من الآتي هو تأثير شائع للأدوية المنبهة للموسكارين؟
   (A) نقص الحركات الحوية　　(B) نقص إفراز الغدد اللعابية
   (C) ارتفاع ضغط شرياني　　(D) تثبيط الغدد العرقية
   (E) تقبض حدقة

2. أي من العبارات التالية حول nitric oxide خاطئة؟
   (A) يتركب النتريك أكسيد في البطانة الوعائية والدماغ
   (B) يتحرر النتريك أكسيد من حويصلات الخزن بتأثير الأستيل كولين
   (C) يتحرر النتريك أكسيد من الجزيئات ذات مصدر الخارجي مثل ال nitrate و ال nitroprusside
   (D) يتنبه النتريك أكسيد synthase بواسطة الهستامين
   (E) يتواجد النتريك أكسيد synthase بشكلين المحرض والبنيوي

3. فيما يتعلق بتوزع الدواء من الدم إلى الأنسجة
   (A) يعتبر الصبيب الدموي النسيجي عامل هام
   (B) قابلية انحلال الدواء في النسيج عام هام
   (C) تركيز الدواء في الدم عامل هام
   (D) حجم (volume) النسيج عامل هام
   (E) جميع ما ذكر أعلاه عوامل هامة

4. المستقبلات التي تتواصل بتفعليها مع تفعيل التيروزين كيناز داخل الخلوية تكون نموذجاً ل
   (A) مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية
   (B) للبروتين G المرتبط
   (C) مستقبلات الأنسولين أو عامل النمو البشروي
   (D) مستقبلات الستروئيدات
   (E) مستقبلات الفيتامين D

5. مريض مصاب باضطراب نظم قلبي سوف يتناول الليدوكائين بتسريب ثابت، التركيز البلاسمي المستهدف 3 ملغ/دل. المقاربات الحرائيكة الفاماكولوجية لليدوكائين في مجموع السكان هي $V_d = 70$ ليتر، $Cl = 356$ ليتر/ساعة، و $t_{1/2} = 1.4$ ساعة. بدأ تسريب الوريد. ثم قياس التركيز البلاسمي بعد 28 ساعة وكانت 1.5 ملغ/ليتر. هذا يشير إلى أن التركيز البلاسمي النهائي لحالة الثبات (SS) عند هذا المريض سوف يكون
   (A) 1.5 ملغ/دل　　(B) 2.0 ملغ/دل
   (C) 3.0 ملغ/دل　　(D) 6.0 ملغ/دل
   (E) عدم كفاية المعطيات

6. دواء جديد سوف يقيم. قبل البدء بتجربته على الإنسان، تتطلب قوانين ال FDA الآتي:
   (A) أن يدرس الدواء عند ثلاثة أنواع من الثديات
   (B) جميع البيانات السمية الحادة والمزمنة عند الحيوان يجب أن تقدم إلى ال FDA
   (C) يجب أن يكون الدواء آمن عند الحيوانات المصابة بالمرض المستهدف (المراد معالجته)
   (D) يجب أن يظهر الدواء أنه خال من التأثيرات المسرطنة
   (E) يجب أن تدرس تاثيرات الدواء على الإنجاب (reproduction) على الأقل في نوعين من الحيوانات

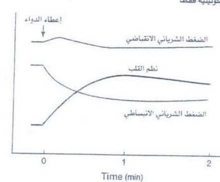
7. الدواء الذي يحصر تأثير التسريب الوريدي البطيء للفنيل إفرين على نظم القلب هو

(A) Atropine
(B) Haloperedol
(C) Physostigmine
(D) Pilocarpine
(E) Propranolol

8. قبل المريض في غرفة الإسعاف ولديه هبوط ضغط انتصابي مع دلائل تشير لوجود لنزف هضمي. أي من الآتي أكثر صحة في وصف الاستجابة الذاتية لهذا النزف؟
(A) تباطىء نظم القلب، توسع الحدقة، جلد رطب
(B) تسرع نظم القلب، توسع حدقة، جلد رطب
(C) تباطىء نظم القلب، جلد جاف، ازدياد أصوات الأمعاء
(D) تسرع نظم القلب، جلد جاف، تقبض حدقة، ازدياد أصوات الأمعاء
(E) تسرع نظم القلب، تقبض حدقة، جلد دافئ

9. رجل عمره 65 عاماً مصاب بزرق مفتوح الزاوية. الدواء الأقل احتمالاً أن يكون ذو قيمة علاجية في هذه الحالة هو
(A) Acetazolamide
(B) Epinephrine
(C) Isoproterenal
(D) Pilocarpine
(E) Timolol

10. دواء جديد تم إعطاؤه لمجموعة متطوعين أصحاء. إعطاء جرعات وريدية منه سببت تبدلات في الضغط الدموي ونظم القلب مبينة في الشكل أدناه. المستقبلات التي يمكن أن تكون ذات ألفة كبيرة تجاه الدواء الجديد هي
(A) α_1، α_2 وB_1
(B) α_1، α_2 فقط
(C) B_1 و B_2 فقط
(D) M_3 الموسكارينية فقط
(E) N_N النيكوتينية فقط



11. صبي عمره 14 عاماً تطورت لديه علامات تأق بعد حقنة بالبنسلين في مكتب الطبيب. إذا تم إعطاء الابيين نفرين حقناً وريدياً ، أي من التالي أقل احتمالاً؟
(A) توسع القصبات
(B) فرط بوتاسيوم الدم
(C) هبوط سكر الدم
(D) ازدياد الكريات البيض
(E) تسرع القلب

12. إن تسريب الفنتولامين داخل السائل الدماغي الشوكي عند حيوان التجربة سوف يقي من التأثير الخافض للضغط الشرياني لـ
(A) Clonidine
(B) Enalapril
(C) Guanethidine

(D) Reserpine
(E) Trimethaphan

العبارات 13-14: أتى رجل عمر 52 عاماً يعمل في التمديدات الصحية إلى المكتب يشتكي من بدء متقطع من الألم الصدري، وصف كإحساس ضغط ثقيل فوق القص يأتي على الجهد ويختفي بعد 15 دقيقة عندما يتوقف. بعد كامل الفحص الفيزيائي والتقييم التالي، وضعت تشخيصك بأنه خناق جهدي.

13. فيما يتعلق بالمعالجة الدوائية لهذا المريض، أي من التالي يصف بدقة التأثير المفيد للنتروغليسرين في حالته؟
(A) توسع الشرينات الإكليلية بنقص المقاومة ويزيد صبيب الدم الإكليلي عبر الأنسجة ناقصة التروية
(B) توسع الشرينات المحيطية يزيد من عمل القلب
(C) توسع الأوردة الجهازية ينجم عنه تناقص حجم القلب الانبساطي
(D) ازدياد السيالات الودية (outflow) يزيد ن الصبيب الإكليلي
(E) تسرع القلب يزيد من الصبيب الإكليلي في الانبساطي

14. دواء مفيد في الخناق ولكنه يسبب إمساكاً، ووذمة، وازدياد حجم القلب هو
(A) Diltiazem
(B) Hydralazine
(C) Isosorbide dinitrate
(D) Nitroglycerin
(E) Propranolol

15. دواء ملائم لإحداث زيادة قليلة (5-15 دقيقة) في القوية المبهمية للقلب هو
(A) Digoxin
(B) Edrophonium
(C) Ergotamine
(D) Pralidoxime
(E) Pyridostigmine

16. مريض عمره 30 عاماً لديه قصة داء سكري من النمط I أتى إليك يشتكي من نفخة وتجشؤها حامضي بعد الوجبات. حدثت الإقياء بعد الوجبات في العديد من المناسبات. أظهر التقييم تأخر إفراغ المعدة وشخصت له اعتلال معدة سكري. أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر فائدة لهذا المريض؟
(A) Famotidine
(B) Metoclopramide
(C) Misoprostol
(D) Omeprazolle
(E) Ondansetron

17. الأدوية التي تحصر مستقبل α في الخلايا المتأثرة في النهايات العصبية الأدرنرجية
(A) تعاكس تأثيرات الـ Isoproterenol على نظم القلب
(B) تعاكس بعض تأثيرات الـ Epinephrine على ضغط الدم
(C) تعاكس تأثيرات الـ Epinephrine على الأدنيل سيكلاز
(D) تسبب توسع حدقة
(E) تنقص مستويات غلوكوز الدم

العبارات 18-19: رجل شريك في المبيعات عمره 47 عاماً تطور لديه اعتلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتقاني شديد وصف الديجوكسين لحالته. إضافة لأعراض وعلامات قصور القلب، أصبح مكتئب بشدة حول حالته ذات الإنذار السيء.

18. الوصف الأكثر دقة لآلية الديجيتال في قصور القلب الاحتقاني هو
(A) إنقاص الوارد من الصوديوم ينجم عن ازدياد مخازن الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية
(B) حصار مضخة الصوديوم ينجم عنه ازدياد الكالسيوم عبر أقنية الكالسيوم
(C) حصار ناقل البوتاسيوم ينجم عنه ازدياد بوتاسيوم داخل الخلية
(D) خيوط الأكتين ميوزين تكون حساسة للكالسيوم
(E) ازدياد الوارد من دخول الكالسيوم يسبب ازدياد تحرر الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية

19. بعد 6 أشهر من المعالجة بالديجوكسين، حاول المريض الانتحار بابتلاعه 75 مضغوطة (قرص) من الديجوكسين (0.25 ملغ كل منها). كشف من قبل زوجته و أحضرته إلى المشفى إلى غرفة الإسعاف بمساعدة

رجال الإسعاف (Paramedics) . لأن ضغط الدم 50/100، نظم القلب 40/دقيقة، يجب أن يعالج الانسمام الناجم عن فرط جرعة الديجوكسين الانتحارية بالـ:

(A) وصف أضداد الديجوكسين
(B) وصف الفينتوين وريدياً
(C) وصف بيكربونات الصوديوم
(D) حقن مغنزيوم المصل
(E) رفع بوتاسيوم المصل إلى7 مئك/ليتر

العبارات 20-21: امرأة عمرها 70 عاماً سقطت منذ عامين وكسرت وركها. وسوف تعالج الآن من ارتفاع الضغط الدموي 100/170 ملم ز.

20. عند معالجة ارتفاع الضغط الشرياني بشكل مزمن، فإن هبوط الضغط الانتصابي أكثر حدوثاً بـ

(A) Clonidine
(B) Guanethidine
(C) Hydralazine
(D) Prazosin
(E) Propranolol

21. أي من الآتي يترافق بهبوط الضغط الانتصابي فقط خلال الجرعات الأولى القليلة فقط؟

(A) Clonidine
(B) Guanethidine
(C) Hydralazine
(D) Prazosin
(E) Propanolol

22. أي من العوامل التالية أقل حماية للسبيل الهضمي من التقرح الهضمي؟

(A) Antacids
(B) Celecoxib
(C) Cimetidine
(D) Misoprostol
(E) Sucralfate

العبارات 23. 24: امرأة عمرها 52 عاماً قبلت في غرفة الإسعاف بقصة معالجة دوائية من حالات متعددة. شوارد المصل لديها وجدت كالآتي (القيم الطبيعية بين قوسين)

Na^+: 140مئك/ليتر (135-145) K^+: 3 مئك/لتير (3.5-5)

Cl^-: 100 مئك/ليتر (98-107) PH: 7.50 (7.31-7.41)

23. من المحتمل أن هذه المريضة تتناول

(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Digoxin
(D) Furosemide
(E) Quindine

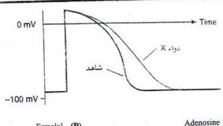
24. أظهرت بعض التحاليل الشاردية (بدون الاهتمام بالسبب) بأن المريضة سوف تصبح أكثر حساسية للتأثيرات السمية لجميع الأدوية التالية عدا

(A) Digoxin
(B) Imipramine
(C) Procainaide
(D) Quinidine
(E) Warfarine

25. دواء ينقص الضغط الدموي ويمتلك تأثيرات مسكنة ومضاد للتشنج يعطى داخل القناة الشوكية:

(A) Atenolol
(B) Clonidine
(C) Morphine
(D) Nitroprusside
(E) Prazosin

26. تم إعداد عضلة بطنية من خزعة قلبية لتسجيل الأفعال عبر الغشاء في حجرة عضلية معزولة. تم تسجيل كمونات الفعل قبل وبعد تطبيق الدواء X. حدد الدواء X من القائمة التالية



(A) Adenosine
(B) Esmolol
(C) Ibutilide
(D) Quinidine
(E) Verapamil

27. يمتلك البروبرانولول والهيدالازين أي من التأثيرات التالية الشائعة؟
(A) تنقص قوة القلب
(B) تنقص نتاج القلب
(C) تنقص من وسطي الضغط الشرياني
(D) تزيد من المقاومة الوعائية الجاهزية
(E) تسرع القلب

28. مزارع عمره 54 عاماً لديه قصة حصيات كلوية مؤلمة جداً ومتكررة وذات تواتر منذ خمس سنوات. المعالجة المزمنة الملائمة لهذا المريض هي
(A) Furosemide
(B) Hydrochlorthiazide
(C) Morphine
(D) Spironolactone
(E) Triamterene

29. مدير إداري عمره 55 عاماً لديه اعتلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتقاني. عولج المدرات. آلية تأثير الـ Furosemide أفضل ما توصف بأنها
(A) تتداخل بتبادل H^+/HCO_3^-
(B) حصار ناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$
(C) حصار الناقل المساعد Na^+/Cl^-
(D) حصار الانهيدراز كربونيك
(E) تثبيط التمثيل الجيني (المورثي) لـ DNA في الكلية

30. أي من الببتيدات التالية ليست موسعة للأوعية؟
(A) الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANF)
(B) الببتيد المرتبط بمورثة (جين) الكالسيتونين (CGRP)
(C) الاندروثلين
(D) المادة P
(E) الببتيد المعوي الفعّال المعوي

31. إن السيكلوأكسيجناز −1 و −2 مسؤولة عن
(A) تركيب البروستاغلاندينات من الآراشيدونيك
(B) تركيب الليكوترونينات من الأراشيدونيك
(C) تحول الـ ATP إلى cAMP
(D) استقلاب تقويضي إلى cAMP
(E) تحول GTP إلى cGMP

العبارات 32-33: طالب عمره 16 عاماً مصاب بالربوالقصبي منذ ثماني سنوات. ازدادت لديه حوادث التقبض القصبي الشديدة حديثاً. طُلب أن تراجع خطة علاجه.

32. أي من العوامل التالية أقل احتمالاً أن تكون ذات قيمة علاجية في هجمة التقبض القصبي الحادة الطبيعية؟
(A) Albuterol
(B) Ipratropium
(C) Metaproterenol
(D) Nedocromil
(E) Theophylline

33. أي من التالي هو من تأثير سمي مميز للتيوفيللين؟
(A) حصار أذيني بطيني
(B) بطء قلبي

(C) اختلاجات
(D) شلل المطابقة
(E) جفاف فم

34. لا تشمل المظاهر السمية للمخدرات الموضعية الآتي:
(A) اضطراب نظم قلبي مع وهط (bupivacaine)
(B) اختلاجات (lidocaine)
(C) دوخة تركين (lidocaine)
(D) ارتفاع ضغط شرياني وإسعافي، سكتة دماغية (procaine)
(E) متيل هيموغلوبينما (prilocaine)

35. إجراء التخدير المبكر الذي كان يشمل استعمال السكسونيل كولين والهالوتان لمريض جراحي تطور لديه صلابة عضلية شديدة، ارتفاع ضغط دموي و ارتفاع حرارة. تدبير هذا المريض سوف يشمل غالباً إعطاء.
(A) Baclofen
(B) Cyclobenzaprine
(C) Dantrolene
(D) Naloxone
(E) Tubocurarine

36. رجل عمره 56 سنة قُبل في وحدة العناية الإكليلية باحتشاء عضلة قلبية. وتحاول أن تعمل على حَلّ الانسداد الإكليلي باستعمال عامل حال للخثرة. تشمل القصة المرضية الحديثة إصابة بخمج بلعومي بالمكورات العقدية (من شهر سابق) ونزف من السنخ السني تالي لقلع سني صعب (منذ ستة أشهر سابقة). تشمل قائمة شكواه مرض في البارانشيم الكلوي. يتناول الأسبرين 325 ملغ قرص واحد يومياً منذ ستة سنوات، أي من التالي أكثر صحة؟
(A) بسبب قصته النزفية، فإن جميع حالات الخثرة مضادة للاستطباب
(B) بسبب قصة الخمج بالعقديات، فإن الـ altepiase يحمل خطورة عالية للإصابة بالتأق
(C) بسبب قصة الخمج بالعقديات، فإن الستربتوكيناز سوف يكون أقل فعالية مما هو متوقع
(D) حالات الخثرة سوف تكون ذات خطورة كبيرة لدى هذا المريض بسبب تناول الحديث للأسبرين
(E) يجب عدم استعمال الـ Urokinase لدى هذا المريض المصاب بمرض كلوي

37. أي من الأدوية التالية تتوافق بشكل صحيح مع تطبيقها السريري؟
(A) Erythropoietin: فقر الدم كبير الكريات
(B) Filgrastim: نقص الصفيحات الناجم عن الأبيضاض اللمفوي
(C) Iron dextran: فقر الدم كبير الكريات الشديد
(D) Ferrous sulfate: فقر الدم صغير الكريات عن الحامل
(E) Folic acid: هيموكروماتوز

38. فيما يتعلق بالتري ميتوبريم سلفاميتوكسازول(TMP-SMZ)، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) فعال ضد بعض سلالات الـ MRSA
(B) تحدث التأثيرات المبيدة للجراثيم من خلال الحصار التسلسلي لتركيب حمض الفوليك
(C) سوف ينقص الـ foiinic acid من التأثيرات الجانبية الدموية
(D) تستجيب غالبية أخماج السبيل التنفسي لـ TMP-SMZ حيث تملك فعالية ضد *المكورات الرئوية، المستدمية النزلية والموركسلا النزلية*.
(E) إن مركب بالتري ميتوبريم في الـ TMP-SMZ مسؤول عن تعزيز هبوط سكر الدم المشاهد مشاركة بعض مركبات السلفونيل يوريا في الداء السكري

39. أي من الخصائص المميزة للأدوية المضادة للفطور أقل صحة؟
(A) الـ Amphotericin B: يسبب سمية كلوية معتمدة على الجرعة
(B) الـ Flucytosine: يسبب موت الخلايا الفطرية بإنقاص التيمين (Thymine iess)
(C) الـ Ketoconazole: يثبط السيتوكروم P450
(D) الـ Itraconazole: يرتبط مع الأرغوستيرول ويشكل مسامات غشائية صنعية
(E) الـ Terbinafine: علاج فعال في فطار الأظافر.

40. تناقص تعداد CD4 إلى أقل من 200/ميكروليتر عند مريض الايدز وتم معالجته وقائياً لمنع حدوث ذات الرئة المكتيس الرئوي. أي من الآتي أقل احتمالاً أن يكون فعالاً؟
(A) Atovaquone
(B) Pentamidine
(C) Primaquine
(D) Pyrimethamine + sulfadiazine
(E) Trimethoprim + sulfamethoxazole

41. فيما يتعلق بالأدوية المضادة للطفيليات، أي من العبارات التالية غير صحيحة؟
(A) إن الأخماج الشائعة بالديدان الشريطية عادة ما تستجيب على الـ Praziquantel
(B) الـ Dietnylcarbamazine فعال في داء الفيلاريا
(C) استعمل الـ ivermectin في المعالجة الكتلية لداء كلابية الذنب
(D) الـ Metrifonate هو الدواء المفضل في معالجة أخماج الديدان المسودة المعوية
(E) تستجيب الأخماج بالديدان الدبوسية والسوطية بشكل جيد على الـ Mebendazole

42. هذا العامل هو الدواء المفضل في الداء الأميبي الشديد وفي الخراج الكبدي. يتم تفعليه إلى مركبات سمية بتوسط أنزيم البيروفات فيرودكسين أوكسيد ريدكتاز الموجود في الطفيلي.
(A) Diloxanide furoate
(B) Emetine
(C) Iodoquinol
(D) Metronidazole
(E) Paromamycin

43. فتاة عمرها 14 عاماً، أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى من قبل صديقاتها بعد سقوطها من على الحصان واصطدامها بالسياج. لم يظهر أنها تأذت بشكل خطير، ولكن لديها سحجات وخدوش غير نظيفة فوق وجهها وذراعيها. لا تتذكر هذه الفتاة المراهقة أي تمنيع قد أخذته بمرحلة الطفولة المبكرة ولم تعطَ أي لقاح لها منذ 4–5 سنوات من عمرها. هذه المريضة يجب معالجتها بالـ
(A) صاد حيوي واسع الطيف
(B) ذيفان الكزاز والديفتريا
(C) الغلوبولين المناعي للكزاز
(D) ذيفان الكزاز - ديفتيريا مع صاد حيوي واسع الطيف
(E) ذيفان الكزاز - الديفتيريا والغلوبولين المناعي للكزاز

44. مريض شاب مصاب بالمرحلة النهائية من قصور الكلية (ESRD) تم زرع كلية له من قبل قريب معطي متماثل من حيث HLA والكريات الحمراء ABO التصالبية. تم معالجة المريض المستقبل للزرع بالسيكلوسبورين للوقاية من الرفض. أي من العبارات التالية حول هذا الدواء المثبط للمناعة خاطئة؟
(A) ينقص السيكلوسبرورين من تفعيل عامل التناسخ للانترلوكين -2
(B) لا يمتلك السيكليسبرين تأثيرات مباشرة على الاستجابات المناعية بتوسط الخلايا البائية
(C) تثبيط نقي العظام محدد بالجرعة
(D) يحدث سمية كلوية بأكثر من 10٪ من المرضى
(E) قد يحدث اختلاجات في حال الجرعة الزائدة

45. عاصفة ثلجية عنيفة أجبرت عائلة تعيش في رفاهية أن تمكث في شقة سكنية ضعيفة التهوية لعدة أيام. خلال هذا الزمن، تطور لدى جميع أفراد العائلة قليل من الغثيان، صداع، ودوخة. الفتاة الأصغر في العائلة أصبحت مصابة بتخليط ذهني وبدأت تتنفس بسرعة، وثم أصيبت بالإغماء. أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى المحلي. حالة المريضة أكثر احتمالاً أن تكون ناجمة عن
(A) استنشاق أو شم الصمغ
(B) تناول دهانات حاوية على الرصاص (pica)
(C) استنشاق أول أكسيد الكربون
(D) سوء تغذية
(E) تسمم بثاني أكسيد الكبريت

46. مريضة شابة تستعمل مانع حمل فموي سوف تعالج من سل رئوي نصحت أن تستعمل وسيلة إضافية لمنع الحمل حيث أن فعالية العوامل الفموية تنقص عموماً إذا احتوى نظامها العلاجي الآتي:
(A) Amikacin
(B) Ethambutol
(C) Isoniazid
(D) Pyrazinamide
(E) Rifampin

47. أي من العبارات التالية حول التسمم بالمعادن الثقيلة خاطئة؟
(A) قد يحدث التهاب معدة وأمعاء نخري حاد بتناول أقراص الحديد
(B) استعمال succimer الخالب هو التدبير القياسي للانسمام بالنحاس
(C) تناول دهان الـ flaking هو مصدر للانسمام بالرصاص لدى الأطفال اليافعين
(D) إن رائحة الثوم خلال التنفس، وبراز ذو قوام مائي رزي "Rricewater" هي علامات انسمام ناجم عن الزرنيخ غير العضوي
(E) قد يحدث الالتهاب الرئوي بعد استنشاق أبخرة الزئبق

48. يبقى استنشاق أول أكسيد الكربون من الأسباب الرئيسية للوفيات بالتسمم في الـ USA أي من العبارات التالية

حول هذا السم وتدبيره خاطئة؟

(A) إعطاء الأكسجين (100٪) عن طريق كمامة ملاءمة محكمة يجب البدء بها مباشرة

(B) سوف يثبت التشخيص البدئي بقياس المستوى الدموي للكاربوكسي هيموغلوبين

(C) أكسجين مفرط التوتر (2-3) atm يوصى به عادة للمرضى المصابين بشذوذ في ECG، أو مرضى غياب الوعي، أو الحامل

(D) قد يحدث غيوب عصبية دائمة عند الأحياء بالتسممات الشديدة

(E) الأغشية المخاطية الحمراء و أسرة الظفر الصغيرة الهلالية موجودة بأكثر من 90٪ من الحالات

49. أي من العبارات التالية حول صادات الفلوروكينولون خاطئة؟

(A) يشمل طيف السيبروفلوكساسين المضاد للجراثيم العوامل الممرضة الشائعة في الجهاز البولي التناسلي والسبيل الهضمي

(B) قد تتداخل الفلوروكينولونات مع استقلاب الكولاجين

(C) يمتلك Levofloxacin فعالية جيدة ضد العوامل الممرضة المسببة لأخماج السبيل التنفسي العلوي

(D) تشمل آليات المقاومة طفرات محددة في الجين (المورثة) على RNA بوليميراز المعتمد على DNA.

(E) يسبب sparfloxacin نسبة عالية من الحساسية للضياء.

50. هذا الناقل العصبي، المتوضع في النخاع الشوكي، هو مثبط للأعصاب الحركية عن طريق ازدياد ناقلية شوارد الكلور.

(A) Acetylcholine

(B) Dopamine

(C) Glycine

(D) Serotonine

(E) Substance P

العبارات 51-52: قام قسم الأبحاث في شركة صيدلانية بتحديد خصس أدوية جديدة ذات تأثيرات حاصرة المستقبل، يمتلك كل منها فعالية علاجية قيمة. نسبة تأثيراتها الحاصرة تظهر في الجدول التالي. حيث أن كلا من هذه الأدوية محبة للدسم وتستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي، فمن المتوقع أن تمتلك تأثيرات عصبية مركزية

التأثير الحاصر لمستقبلات الجملة العصبية المركزية

الدواء	بيتا ادرنرجيك (B)	كولنرجي موسكاريني (M)	دوبامينرجي (D_2)	(A) GABA
A	++	+++	+++	لا
B	لا	لا	لا	++++
C	لا	++++	+	لا
D	+	لا	+++	+
E	لا	+	+	+

المفتاح: عدد (+) يشير إلى شدة التأثيرات الحاصرة.

51. بناءً على هذه الموجودات المبنية في الجدول أعلاه، أي دواء أكثر احتمالاً أن يفاقم أعراض داء باركنسون؟

(A) دواء A

(B) دواء B

(C) دواء C

(D) دواء D

(E) دواء E

52. بناء على البيانات الموجودة في الجدول أعلاه أي دواء أكثر احتمالاً أن يخفض عتبة الاختلاجات

(A) دواء A

(B) دواء B

(C) دواء C

(D) دواء D

(E) دواء E

53. شاب عمره 20 عاماً أصبح معتمد فيزيولوجياً على الاستعمال غير القانوني لـ secobarbital ("reds"). يعاني من

أعراض سحب شديدة تشمل الغثيان، الإقياء، هذيان واختلاجات دورية. أي من الأدوية التالية سوف لن تخفف هذه الأعراض؟

(A) Buspirone
(B) Choiordiazopoxide
(C) Diazepam
(D) Midazolam
(E) Phenobarbital

54. البنزوديازبينات أقل فعالية في

(A) أعراض سحب الكحول
(B) نظام التخدير المتوازن
(C) التدبير البدني لفرط جرعة الـ Phencyclidine
(D) اضطرابات الوسواس القهري
(E) رهاب المجتمع

55. تناول شخص محلول مضاد للتجمد يحتوي على الأيتيلن غلوكول وأحضر إلى غرفة الإسعاف في المشفى. أي العبارات التالية حول هذه الحالة من التسمم خاطئة؟

(A) يستطب التحال في المعالجة
(B) من المحتمل أن يوصف الإيتانول في التدبير
(C) الحماض الاستقلابي كثير الاحتمال
(D) بللورات الإكزالات قد تتواجد في البول
(E) سوء وظيفة عينية سوف تشمل بقع بيضاء لامعة (تشبه العاصفة الثلجية)

56. أي من الأدوية التالية تمتلك تأثيرات مضادة للاختلاج بحصرها لأقنية الصوديوم في الأغشية العصبية؟

(A) Acetazolamide
(B) Carbamzepine
(C) Diazepam
(D) Gabapentin
(E) Vigabatrin

57. امرأة شابة تعاني من اختلاجات عضلية ارتجالية تتناول دواء واحد فعال (حمض الفالبروات) كمعالجة وحيدة. وحيث أنها تخطط للحمل، قد قام طبيبها بتبديل الدواء إلى علاج آخر بديل ذو فعالية قليلة كمشوه للأجنة. أي من الأدوية التالية تكون فعالة ضد الاختلاجات العضلية الارتجاجية ولكن غالباً ما تحدث نعاس شديد لدى المرضى بالجرعة المطلوبة للسيطرة على الاختلاج؟

(A) Carbamazepine
(B) Clonazepam
(C) Ethosuximide
(D) Lamotrigine
(E) Topiramate

58. فيما يتعلق بالتأثيرات الفارماكوديناميكية للمخدرات الموضعية، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

(A) جميع المخدرات الموضعية ذات الروابط الاسترية موسعة للأوعية
(B) تسبب الأميدات نسبة عالية من التفاعلات التحسسية
(C) الأشكال الآخذة للبروتون (شاردة الهيدروجين) من هذه الأدوية تعبر بثبات الأغشية الحيوية.
(D) الأشكال المشردة من المخدرات الموصفية تسبب حصار الأقنية الصوديوم الشاردية معتمدة على الاستعمال
(E) الألياف العصبية نوع A (ألف) حساسة جداً للحصار

59. أحضر مريضة إلى غرفة الإسعاف تعاني من جرعة مفرطة من دواء محظر (غير سموح به). كانت مثارة، ولديها أفكار مضطربة، تعاني من الزورانية و سماع أصوات. الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن حالتها هو

(A) Gamma - hydroxybutyrate (GHB)
(B) الحشيش (hashish)
(C) الهيروئين (Heroin)
(D) الماريجوانا (Marijuna)
(E) ميث أمفيتامين (Methamphetamine)

60. مريض سوف يخضع لعمل جراحي أعطي دواء مرخي عضلي. لاحظ المخدر هبوط ملحوظ في الضغط الدموي وازدياد مقاومة الطرق الهوائية مباشرة بعد الحقن. الاعطاء الوريدي لـ diphenhydramine يعيد بسرعة الضغط الشرياني وقطر الطرق الهوائية للحالة الأصلية قبل المعالجة. المرخي العضلي المستعمل من المحتمل أنه كان

(A) Atracurium
(B) Baclofen
(C) Diazepam
(D) Tubocurarine
(E) Vecuronium

61. يحتوي الجدول التالي على بيانات حول خصائص مركبين مختلفين تحت الدراسة للاستعمال كمخدرات استنشاقية

خصائص المخدرات الاستنشاقية

المخدر	معامل الانقسام الدم/الغاز	التركيز السنخي الاصغري للمخدر في الأسنان%
A	0.8	9.7
B	1.4	1.46
C	9.8	0.66
D	2.3	0.86
E	1.8	1.76

العامل الأكثر احتمالاً أن يمتلك نسبة الشفاء الأقل من تأثير المخدر هو

(A) المخدر A
(B) المخدر B
(C) المخدر C
(D) المخدر D
(E) المخدر E

62. أي من العبارات التالية حول المسكنات الإفيونية خاطئة؟

(A) تعاكس التأثيرات المسكنة لـ Methadone بالـ Naloxone
(B) يمتلك الـ Codeine تأثيرات مضادات للسعال بجرعات أقل من الجرعات المسكنة
(C) يمتلك الـ Morphine جاهزية حيوية فموية محدودة
(D) الـ Nalbuphine أقل احتمالاً أن يثبط الوظيفة التنفسية من الـ meperidine
(E) يتطور التحمل تجاه التأثيرات العينية والهضمية بسرعة خلال المعالجة المزمنة

63. التخلف العقلي، صغر حجم الرأس وعدم تطور منطقة منتصف الوجه عند الرضع تترافق مع إساءة الاستعمال المزمن الوالدي لـ:

(A) Amphetamine
(B) Cocaine
(C) Ethanol
(D) Mescaline
(E) Phencyclidine

64. بعد تناول وجبة طعام تحتوي على سمك السردين، الجبنة، والخمر الأحمر، أخذ المريض الدوائي المضاد للاكتئاب فاصبح يعاني من نوبة ارتفاع ضغط شرياني. الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن ذلك هو:

(A) Bupropion
(B) Fluxoetine
(C) Imipramine
(D) Phenelzine
(E) Trazodone

65. رجل عمره 54 عاماً، بعد إصابته بالسكتة الدماغية، تطور لديه تشنج عضلي ملحوظ. عدد من حالات التشنج يمكن استعمالها لإنقاص تشنج العضلات دون فقدان هام المقوية العضلية. أي من الأدوية التالية سوف لن تؤثر عند هذا المريض؟

(A) Baclofen
(B) Cyclobenzaprine
(C) Dabtrolene
(D) Diazepam
(E) Tizanidine

66. مريضة سوف يجرى لها عمل جراحي عمرها 48 عاماً تم تخديرها وريدياً بإعطاء propofol ثم وضعت على isoflurane كمرخي للعضلات الهيكلية. أعطيت في نهاية العمل الجراحي glycopyrrolate, pyridostrigmine. وتم تدبير الألم بعد العمل الجراحي بإعطاء المورفين وريدياً. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعملة في هذه الحالة أكثر صحة؟

(A) إن استمرار تسريب الـ propofol مضاد استطباب بسبب تأثيراته المقيئة
(B) يحمي الـ glycopyrrolate من التأثيرات القلبية الفعالة للبيريدوستغمين
(C) إن التحزمات العضلية الناجمة عن vecuronium تسبب الألم بعد العمل الجراحي
(D) من المحتمل أن يسبب البيريدوستغمين تأثيرات عصبية مركزية
(E) يمتلك الـ Isoflurane تأثيرات مرخية للعضلات الهيكلية أقل من المخدرات الانشاقية الأخرى

67. امرأة تناول الـ Haloperidol تطور لديها جملة من التأثيرات غير المرغوبة والتي تشمل انقطاع طمث، تثدي وسوء وظيفة خارج هرمية تشمل بطء الحركة و صلابة عضلية ورجفان على الراحة. وصف لها طبيبها النفسي دواء جديد مضاد للنفاس حيث يحسن الأعراض السلبية والإيجابية للفصام مع بعض التأثيرات الجانبية التي تنجم من حصار مستقبل الدوبامين. منذ ذلك لم تعد اختبارات الدم الأسبوعية ضرورية. الدواء الموصوف من قبل طبيبها النفسي من المحتمل أن يكون
(A) Bupropion
(B) Clozapine
(C) Nefazodone
(D) Olanzapine
(E) Sertraline

68. إن الـ Naloxone سوف لن يعاكس
(A) التأثيرات المسكنة للمورفين عند مريض السرطان
(B) التأثيرات الدوائية الناجمة عن تفعيل المستقبلات الأفيونية mu
(C) فرط الجرعة المسكنة الأفيونية عند مريض موضوع على الـ methadone كصيانة
(D) تقبض الحدقة عن الـ levorphanol
(E) تثبيط التنفس الناجم عن فرط جرعة nefazodone

69. أي من العبارات التالية حول الأدوية في داء باكسنون خاطئة؟
(A) إضافة استعمال الـ entacapone مبني على قدرته على تثبيط كاتيكول - O - ميتيل ترانسفيراز (COMT)
(B) تتناقص التأثيرات غير المرغوبة العصبية عند يشارك الـ carbidopa مع الـ levodopa
(C) الـ pramipexole هو مقلد غير أرغوت للدوبامين
(D) استجابة التموج (ظاهرة الفتح والإغلاق on = off phenomena) شائعة عند المرضى المعالجين بـــالـ levodopa
(E) مثبطات عود النقاط السيروتونين الاصطفائية (SSRIS) يجب تفاديها إذا كان المريض يتناول الـ selegiline

70. ثم وضع برنامج لخمس مرضى لإجراء عمل جراحي صغير خلال ذلك سوف يستعمل الـ succinylcholine لإحداث الارتخاء العضلي. القيم المخبرية الدموية المختارة لكل مريض مبنية في الجدول أدناه.

رقم المريض	Asparatate amino transferase القيم الطبيعية 8–20 وحدة/ليتر	نتروجين البولة الدموية (BUN) القيم الطبيعة 7–18 ملغ/دل	Dibucaine (تثبيط %) الطبيعي 80%
1	28	12	78
2	6	30	83
3	13	14	18
4	26	25	90
5	18	6	64

أي مريض أكثر احتمالاً أن يعاني في شلل تنفسي مديد تالي لإعطاء جرعة من السكسونيل كولين؟
(A) المريض 1
(B) المريض 2
(C) المريض 3
(D) المريض 4
(E) المريض 5

العبارات 71-72: أتى رجل شاب إلى مجمع صحي مصاباً بإنتان بولي تناسلي بناءً على تلوين غرام تبين أنه ناجم عن *النيسريات البنية*. تبين بالسؤال أن المريض اكتسب الانتان خلال عطلة خارجية. الطبيب كان مهتماً حول المقاومة الدوائية للمكورات البنية. لاحظ ذلك بأن المريض يعاني من تفاعل تأقي تجاه النبسلين G أعطي له منذ 6 أشهر سابقة.

71. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة السيلان البني عند هذا المريض وهي آمنة الاستعمال؟

(A) Amoxicillin-clavulanate
(B) Ceftriaxone
(C) Clarithromycin
(D) Ofloxaein
(E) Tetracycline

72. الطبيب مهتماً أيضاً حول إمكانية التهاب الإحليل بغير المكورات البنية عند هذا المريض. عادة ما تستأصل مثل هذه الأخماج بإعطاء جرعة وحيدة من

(A) Azithromycin
(B) Doxycycline
(C) Erythromycin
(D) Tetracycline
(E) TMP-SMZ

73. أي من العبارات التالية حول آليات تأثير الصادات خاطئة؟

(A) ارتباط الأمينوغلوكوزيدات مع ما تحت الريبوزومي يمكن أن يحصر تركيب البروتين الجرثومي البدئي.
(B) ترتبط السيفالوسبورينات مع PBPs وتفعّل الأنزيمات الحالة الذاتية فتساهم في تأثيرها المبيد الجرثومي.
(C) تثبط الفلوروكينولونات التوبوايزوميراز II وIV الجرثومي
(D) أدخلت الـ Streptogramins حديثاً كمثبطات لتركيب الحمض النووي الجرثومي
(E) يثبط الفانكوميسين تركيب طلائع سلاسل الببتيدوغليان الخطية في جدار الخلية الجرثومي

74. امرأة عمرها 26 عاماً مصابة بالتهاب قصبات مزمن تعيش في منطقة من البلدة حيث يكون الشتاء فيها قاسياً. نصح طبيبها باستعمال وقائي للتراسيكلين عن طريق الفم خلال فصل الشتاء. أي من العبارات التالية حول الدواء خاطئة؟

(A) قد ينقص الحليب من امتصاصه الهضمي
(B) نقص تراكمه داخل الخلية هو إحدى آليات المقاومة الجرثومية
(C) إطراحها الرئيس عن طريق الاطراح الصفراوي
(D) يجب أن توقف المريضة العلاج بالتتراسيكلين إذا أصبحت حاملة
(E) قد يحدث داء المبيضات المهبلي خلال المعالجة

العبارات 75-76: عامل في شركة تأمين عمره 52 عاماً، يتناول علاج كيميائي من أجل ابيضاض الدم أعطي الـ cefazolin حقناً عضلياً (500 ملغ) لمعالجة ذات الرئة بالمكورات الرئوية بعد بضع دقائق أصبح لديه وزيز وتطور اندفاع شروي وهبط ضغط الدم لديه بشكل ملحوظ، تعافى المريض بعد إعطاء dexamethasom-epinephrine والسوائل.

75. أي من العبارات التالية حول هذه الحالة أكثر صحة؟

(A) يجب عدم استعمال الجيل الأول من السيفالوسبورينات عند هذا المريض الذي من المحتمل أن يكون مثبط مناعياً
(B) سوف يكون الجنتامايسين أكثر فعالية من المكورات الرئوية عند مريض مثبط مناعي
(C) سوف يكون من المفضل استعمال الـ nafeillin عن هذا المريض
(D) البنسلين G هو الدواء الأكثر ملائمة من أجل ذات الرئة بالمكورات الرئوية
(E) كان من الممكن تفادي هذا التفاعل بخفض جرعة الدواء

76. فيما يتعلق بالتفاعل الدوائي في هذه الحالة، أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) كان من المحتمل أن يكون التفاعل أقل شدة إذا أعطيت جرعة اختبار (50 ملغ) من السيفازولين في البداية
(B) إن التفاعلات من هذا النوع هي أكثر تواتراً بعد استعمال البنسلين من السيفالوسبورينات.
(C) إن الاختبار الجلدي بمحلول ممدد من السيفازولين هو استعمال روتيني لكشف فرط الحساسية
(D) التفاعل كان يتوسط الـ IgE
(E) كان ذلك من التفاعل التحسسي نمط I

77. أي من العبارات التالية حول مجموعة الماكروليد من الصادات الحيوية؟

(A) يترافق التهاب الكبد الركودي مع استعمال الـ erythromycin estolate
(B) يمتلك الـ clarithromycin فعالية ضد *المتفطرات الطيرية* داخل الخلية
(C) المستويات النسيجية العالية، نصف العمر الحيوي الطويل، التداخل الدوائي القليل من الملامح المميزة لـ azithomycin
(D) تشمل المتعضيات الحساسة على الماكروليدات المكورات إيجابية الغرام، المفطورات والكلاميديا
(E) تثبيه فعالية الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية يحدث بشكل شائع أثناء المعالجة بالـ erythromycin

78. رجل عمره 30 عاماً إيجابي HIV ولديه تعداد CD4 40/ميكروليتر والتحميل الفيروسي لـ RNA 11.000/مل. يشمل نظامه العلاجي مؤلف من ثلاثة أدوية مضادة للفيروسات (HAART) مؤلفة من didanosine،zidovudine، وritonavir. استعمل النستاتين في داء المبيضات الفموية، وفي الأسبوع الأخير بدء مريض الكيتوكونازول باستعمال dronabinol بسبب نقص وزنه. أي من العبارات التالية حول هذه الحالة ليست صحيحة؟

(A) طعم مر واضطراب هضمي باستعمال ritonavir يعيق مطاوعة المريض

(B) قد يزيد الكيتوكونازول من المستويات الدموية لا ritonavir

(C) ينقص الـ ritonavir المستويات الدموية لا dronabinol

(D) يجب مراقبة فعالية الأميلاز المصلية

(E) إن كوكتيل الأدوية المتعددة المضادة لا HIV يجب أن تبطء تطور المرض

العبارات 79-80: مريضة عمرها 73 عاماً لديها سوء وظيفة رئوية مزمنة تتطلب زيارة يومية لمشفى الأمراض التنفسية. تم قبولها بالمشفى بذات الرئة، وليس واضحاً فيما إذا الخمج مكتسب بالتجمعات أو بالمشفى.

79. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالتجمعات، التغطية يجب أن تشمل المكورات الرئوية والعوامل الممرضة غير النموذجية، في هذه الحالة، الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة هذه المريضة هو

(A) Ampicillin + tobramycin
(B) Ceftriaxone + erythromyeir
(C) Penicillin G + norfloxacin
(D) Ticarcillin-clavulanic acid
(E) Trimethoprim-sufamethoxazole

80. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالمشفى، التغطية يجب أن تشمل شبه العصية الكولونية، المكورات الرئوية واللاهوائيات. في هذه الحالة المعالجة التجريبية من المحتمل أن تشمل الإعطاء حقناً لـ

(A) Amoxicillin-clavulanic acid
(B) Cefazolin + metronidazole
(C) Imipenem-cilastatin
(D) Quinupristin-dalfopristin
(E) Vancomyin + piperaeillin

81. أي من العبارات التالية حول آليات المقاومة الدوائية المضادة للفيروسات خاطئة؟

(A) مقاومة الـ CMV لا Ganciclovir يمكن أن تشمل طفرات في مورثة الفوسفوترانسفيراز الفيروسي.

(B) الـ Famciclovir فعال ضد سلالات HSV ذات TK^-

(C) إن الطفرات المحدودة في أنزيم التناسخ المعكوس تؤدي إلى المقاومة تجاه الـ zidovudine

(D) تنجم المقاومة تجاه cidofovir عن تبدلات في DNA بوليميراز الفيروسي

(E) يوجد هناك مقاومة متصالبة غير تامة بين الـ squinavir ومثبطات البروتياز الأخرى

82. مريض ذكر مصاب بالإيدز وتعداد CD4 لديه 50/ميكروليتر، وضع على معالجة بأدوية متعددة مؤلفة من acyclovir، clarithromycin، TMP-SMZ,ritonavir,lamivudine,fluconazol,drenabinol، وzidovudine.
الدواء الأكثر احتمالاً أن يعطي فعالية وقائية ضد أخماج المستخفيات في السحايا هو

(A) Acyclovir
(B) Clarithromycin
(C) Fluconazole
(D) Ritonavir
(E) TMP-SMZ

العبارات 83-84: مريض مصاب بلمفوما لاهودجكن منتشرة يعالج بنظام مشاركة علاجية (BACOP) الذي يشمل cycophosphamicle,bleomycin، doxorubcin,vincristine، وprednisone.

83. فيما يتعلق بالتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية، أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث؟

(A) سمية قلبية

(B) التهاب مثانة نزفي

(C) نقص سكر الدم

(D) اعتلال أعصاب محيطي

(E) تليف رئوي

84. يعتقد أن الـ Dexazoxane يحمي من سمية هذا الدواء المستعمل في نظام (BACOP).

(A) Bleomycin
(B) Cyclophosphamide
(C) Doxorubicin
(D) Prednisone

85. بعد ولادة طفلها السليم، بدأت الإمرأة تنزف بشدة بسبب فشل الرحم على التقلص. أي من الأدوية التالية يجب أن تعطى لهذه الإمرأة؟
(A) Desmopressin
(B) Octreotride
(C) Oxytocin
(D) Prolactin
(E) Trimcinolone

86. أي من العبارات التالية حول مضادات الأندروجين خاطئة؟
(A) تستطيع الأستروجينات أن تقص من المستويات الدورانية للأندروجينات الحرة
(B) تعرض الإمرأة الحامل لـ Finasteride قد يسبب تأنث الأعضاء التناسلية الظاهرية عند الجنين الأنثى
(C) الـ Flutamicle هو معاكس لمستقبل الأندروجيني
(D) الـ leuprolide يثبط بشكل غير مباشر تركيب الأندروجين داخلي المنشأ
(E) يحصر الـ Oxandrolone اصطفائياً مستقبلات الأندروجين في النسيج العظمي

87. بناءً على المعطيات في الجدول أدناه فيما يتعلق بالحساسية الجرثومية للأدوية المضادة للجراثيم، أي من الأدوية المدونة يبدو أنه الأفضل اختياراً في معالجة التهاب الأذن الوسطى الحاد؟
(A) Amoxicillin
(B) Ceftriaxone
(C) Ciprofloxaein
(D) Erythromycin
(E) TMP-SMZ

حساسية المستعمرات الهوائية لمضادة الجراثيم من مصادر غير بولية

المتعضية	حساسية المستعمرة ٪				
	Amoxicillin	Ceftriaxone	Ciproflaxaein	Erythromycin	TMP-SMZ
الاشيرشيا الكولونية	50	99	98	20	70
المستدمية النزلية	5	95	97	23	87
كلبسيلا الرئوية	90	98	98	98	90
موركسيلا النزلية	20	86	76	91	96
Pneumophila-L	8	20	48	100	88
Pneumonias-S	13	97	85	90	39
المكورات العنقودية المذهبة	14	87	65	50	50

88. بشكل مشابه لـ fexofenadine، فإن الـ diphenhydramine أكثر احتمالاً أن
(A) يستعمل في مثابة الربو القصبي
(B) يستعمل في معالجة مرض القلس المعدي المريئي
(C) يسبب اضطراب نظم قلبي بفرط الجرعة
(D) يمتلك فعالية في الوقاية من دوار الحركة
(E) يزيد التركيز المصلي لـ Warfarin

89. أي من الأدوية التالية يمكن أن تطيل مسافة PR وتزيد من تقلص القلب؟
(A) Digoxin
(B) Lidocain
(C) Propranolol
(D) Quinidine
(E) Verapamil

90. أي من الأدوية التالية تثبط تركيب الهرمون الدرقي بمنع ارتباط جزئيات الـ Iodotyrosine؟
(A) Dexamethasone
(B) Ipodate
(C) Lithium
(D) Methimazole

(E) Propranolol

91. مريض يعاني من ألم ناجم عن سرطان بمراحله الأخيرة يحتاج لإعطاء مسكن قوي. إذا استعمل Meperidine، فمن غير المحتمل أن يسبب:

(A) إمساك
(B) اعتماد
(C) تقبض حدقة
(D) تثبيط تنفسي
(E) تطور التحمل

92. ما هو الدوار المفضل من الآتي في تدبير النظم القلبي الذي يحدث في سياق المعالجة بالديجيتال؟

(A) Amodarone
(B) Lidocaine
(C) Propranolol
(D) Sotolol
(E) Verapamil

93. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعملة في اضطرابات التخثر خاطئة؟

(A) يعتمد على زمن aPTT لقياس التأثير المضاد للتخثر للهيبارنيات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW)
(B) يزيد السيميتدين من الفعالية المضادة للتخثر لل warfarin
(C) تنقص مضادات التخثر الكومارينية من فعاليات عوام التخثر II,VII,IX وX
(D) الهيبارينات آمنة عند المريضة الحامل
(E) تنقص المعالجة بالكولسترامين من التأثير المضاد للتخثر لل Warfarin

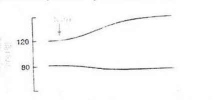
94. ينقص هذا المركب من الحاجة لنقل الصفيحات الدموية عند المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية للسرطان.

(A) Cyanocobalamin
(B) Erythropoietin
(C) Interleukin
(D) Iron dextran
(E) Tranexamic acid

95. إمرأة عمرها 54 عاماً مصابة بفرط كولسترول الدم الشعرية سوف تعالج بمشاركة دوائية من ال atorvastatine niacin. بهذه المشاركة من الأهمية إجراء مراقبة شديدة للعلامات الآتية:

(A) نقص المحببات
(B) حصيات المرارة
(C) الحماض اللبني
(D) الاعتلال العضلي
(E) الانسمام الدرقي

96. دواء يعطى عن طريق الوريد (IV) لشخص مخدر، بينما تم تسجيل الضغط الدموي. يظهر الشكل أدناه الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي استجابة للدواء X. حدد الدواء X من القائمة الآتية



(A) Angiotensin
(B) Epinephrine
(C) Isoproterenol
(D) Norepinephrine
(E) Phenylephrine
(F) Terbutaline
(G) Tyramine

97. أي من العبارات التالية حول أنظمة المعالجة المعيضة بالهرمون (HRT) من أجل الدورة الشهرية هي صحيحة؟
(A) تشمل عموماً على ال Progestin لإنقاص خطورة سرطان باطن الرحم
(B) لقد تبين في التجارب السريرية إنقاصها لهجمات الشقيقة
(C) تشمل الستيروئيدات التي تحت السيتوكروم P450
(D) يجب تفاديها عند النساء اللواتي لديهن قصة داء سكري
(E) تستعمل بنفس الجرعات المؤثرة من الستروئيدات كما هي في موانع الحمل الفموية المشتركة

98. إن فرط تخثر الدم والتخثر الوعائي الجلدي الناجم عن عوز البروتين C معروف كتأثير مبكر غير مرغوب للمعالجة بال
(A) Aspirin
(B) Cloprdogrel
(C) Heparin
(D) Streptokinase
(E) Warfarin

99. أي من الأدوية التالية أكثر اصطفائية في الوقاية من تكرر القرحات الهضمية عند المرضى المستعملين لل NSAIDS من أجل التهاب المفاصل الرثواني؟
(A) $AL(OH)_3$
(B) Metoclopramide
(C) Misoprostol
(D) Omerprgzole
(E) Ranitidine

100. رجل عمره 24 عاماً لديه قصة صرع جزئي معالج بمضادات الاختلاج لعدة سنوات. يتناول حالياً valproic acid، وهو غير فعال تماماً وطبيبه العصبي وصف له دواء جديد كعلاج إضافي للصرع الجزئي. لسوء الحظ تطور لدى المرضى انحلال البشرة النخري السمي. الدواء الجديد الموصوف كان:
(A) Felbamate
(B) Gabapentin
(C) lamotrigine
(D) Tiagabin
(E) Vigabatrin

101. إدخال هذا الدواء قد يمثل مقاربة جديدة في معالجة الاضطرابات الاكتئابية الرئيسة حيث يظهر أنه يؤثر كمعاكس لمستقبلات α_2 الأدرنجية في الجملة العصبية.
(A) Amoxapine
(B) Bupropion
(C) Citalopram
(D) Mirtazapin
(E) Paroxetine

102. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة لاضطرابات النظم القلبي خاطئة؟
(A) ال Adanosine هو الدواء المفضل في مرضى ال cardioversion المصابين باضطراب نظم عقدي أذيني بطني
(B) تزداد تصفية ال digoxin بال quinidine
(C) يسبب ال Procainamide متلازمة عنوسة شبيهة بالذئبة الحمامية
(D) التليف الرئوي وسوء وظيفة الدرق تعرف كتأثيرات غير مرغوبة لل Amodiarone
(E) اضطراب النظم Torsade de pointes غالباً ما يترافق بالأدوية التي تطيل مدة كمون العمل

103. أي من التأثيرات التالية أدوية، استطباب صحيحة؟
(A) Amphetamine: داء الزهايمر
(B) Bupropion: القلق الحاد
(C) Fluoxetin: الأرق
(D) Ropinirole: داء باركنسون
(E) Trazodone: اضطراب نقص الانتباه.

104. أي من الثنائيات المركب السمي: الترياق غير صحيحة؟
(A) Acetylcysteine: Acetaminophen
(B) Glucogen: Beta blocker
(C) Na nitrite: Cyanide
(D) Ethanol: Methanol
(E) مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة (TCAs): Physostigmine

105. هذا العامل غير النوعي للحلقة الخلوية يستعمل بشكل شائع كمركب في أنظمة المعالجة الكيميائية للسرطان التي تشمل لمفوما لاهودجكن (NHL) وسرطانات الثدي، إعطاء ال (mesna) mercaptoethanesulfate ينقص من خطورة البيلة الدموية

(A) Cyclophosphamide
(B) Cytarabine
(C) Flurouraeil
(D) Methotrexate
(E) Vinblastine

106. فيما يتعلق بال Ritonavir، أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) يحصر الانشطار الأنزيمي للطلائع البروتينية المطلوبة لتشكل الجسيمات الحموية لل HIV
(B) بدانة مركزية ومقاومة على الأنسولين من التأثيرات غير المرغوبة الكامنة
(C) تثبيط نقي العظام مرتبط بالجرعة
(D) مثبط فعال لل CYP3A من السيتوكروم P450 الكبدي
(E) يستعمل مع مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس في معالجة ال AIDS

107. فيما يتعلق بالأدوية المستعملة في معالجة الملاريا، أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) ال chloroquine هو الدواء المفضل في الهجمات الحادة من الملاريا غير المنجلية
(B) يحدث الانسمام بالسنكونا باستعمال الكينين
(C) يحدث انحلال الدم بالبريماكين لدى المرضى المصابين بعوز G6PD
(D) ال Mefloquine يستعمل في الوقاية في المناطق التي تحدث في مقاومة على الكلوروكين
(E) ال Quinine آمن الاستعمال خلال الحمل.

108. أي من الأدوية التالية المضادة للسرطان تؤثر على الطور M من الحلقة الخلوية فتمنع من تفكك المغزل الانقسامي؟

(A) Dactinomycin
(B) Etoposide
(C) Paclitaxel
(D) Procarbazine
(E) Vinblastine

109. إن جرعة طليعة الدواء المثبط للمناعة يجب أن تنقص بشكل هام عند المرضى الذي يتناولون أيضاً ال allopurinol المثبط للكزانتين اكسيداز

(A) Azathioprine
(B) Cylosporin
(C) Hydroxychloroquine
(D) Methotrexate
(E) Tacrolimus

110. لأن ال Colchicine يستعمل في النقرس الحاد ويسبب غالباً اضطرابات هضمية شديدة . مما أدى بالعديد من المؤلفين لاعتبار الدواء التالي هو المفضل في النقرس الحاد

(A) Acetaminophen
(B) Aspirin
(C) Indomethacn
(D) Methotrexate
(E) Sulfinpyrazone

111. إن الهدف الرئيسي من تصنيع أدوية ذات اصطفائية لل COX-2 هو

(A) لإنقاص خطورة السمية الكلوية
(B) لتحسين الفعالية المضادة للالتهاب
(C) لإنقاص خطورة السمية الهضمية
(D) لإنقاص كلفة المعالجة في التهاب المفاصل الرثواني
(E) ينقص اصطفائياً ال TXA_2 (ترمبوكسان A_2) بدون تأثير على عناصر الاكتفاء الذاتي الأخرى

112. شُخص لوليد جديد إصابته بشذوذ خلقي أدى إلى تبادل المواقع الشريانية الكبيرة، خلال تحضير الرضيع للجراحة، احتاج الفريق الجراحي أن يبقى القناة الشريانية مفتوحة. فعلوا ذلك باستعمال

(A) Cortisol
(B) Indomethacin
(C) Ketorolac
(D) Misoprostol
(E) Tacrolimus

113. تحتاج امرأة عمرها 42 عاماً لمعالجة البيلة التفهة السكرية بعد الاستئصال الجراحي لجزء من الغدة النخامية. إن ميزة معالجة هذه المريضة بال desmopressin عوضاً عن ال vasopressin هو أن ال desmopressin:

(A) يسبب تشكل أقل للعامل الثامن (VII)
(B) أقل إحداثاً لفرط صوديوم الدم
(C) أقل إحداثاً لفرط برولاكتين الدم

(D) أكثر اصطفائية للمستقبل V_2

(E) يريح بشكل أكبر من العطش الشديد الذي يعاني منه المريض

114. نسبة إلى محلول لوغول فإن الـ Propylthiouracil يمتلك

(A) بدء تأثير أسرع كمضاد الدرق

(B) تأثير مثبط أكبر لتحرر الهرمونات الحالة للبروتين في الغدة الدرقية

(C) يزيد من احتمال حدوث الجحوظ خلال الأسبوع الأول من العلاج

(D) يزيد من خطورة الانسمام الجنيني

(E) فعالية مضادة للدرق مديدة أكبر عندما يستعمل بشكل متواصل لعدة أشهر

115. فيما يتعلق بالـ Verapamil أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) خناق الصدر هو استطباب هام لاستعمال الفيراباميل

(B) مضاد استطباب عند مريض الربو القصبي

(C) يرخي العضلات الملساء الوعائية

(D) يبطء طور نزع الاستطباب لكمون العمل في الخلايا العقدية الأذينية البطينية

(E) يستعمل في تدبير تسرع القلب فوق البطيني

116. الـ Raloxifene معدل اصطفائي لمستقبل الاستروجين (SERM). جعلته خصائصه المميزة الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة المريضة الأنثى التي

(A) تقرر البدء في استعمال موانع الحمل الفموية

(B) لديها تخلخل عظام بعد سن اليأس وخطورة الإصابة بسرطان الثدي

(C) تحتاج لمنع الحمل ما بعد الجماع

(D) تعاني من الشعرانية

(E) تريد إجهاضاً علاجياً

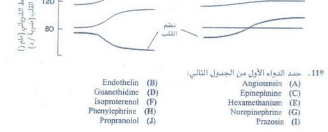
117. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يسبب هبوط سكر الدم عندما يستعمل كعلاج مفرد في تدبير النمط الثاني من الداء السكري؟

(A) Acarbose
(B) Glipizide
(C) Metformin
(D) Miglitol
(E) Rosiglitazone

118. يحتاج لمضاد التخثر مباشرة عند مريض مصاب بصمة رئوية. وبما أنه هناك بعض الاهتمام حول إمكانية نقص الصفيحات المحدثة دوائياً، فالدواء الأكثر ملاءمة ليعطى حقناً خلالياً عند هذا المريض هو

(A) Clopidogrel
(B) Enoxaparin
(C) Heparin
(D) Ticlopidine
(E) Warfarin

العبارات 119-120: دواء (دواء 1) أعطي عن طريق الوريد حقناً لشخص بينما تم تسجيل الضغط الشرياني ونظم القلب كما هو مبين على الجانب الأيسر للشكل أدناه. بعد الشفاء من تأثير الدواء الأول، أعطيت جرعة مديدة من الدواء 2 بعد إعادة تشغيل المسجل، أعيد تطبيق الدواء الأول فأعطى النتائج المشاهدة على الجانب الأيمن من الشكل.



119. حدد الدواء الأول من الجدول التالي:

(A) Angiotensin
(B) Endothelin
(C) Epinephnine
(D) Guanethidine
(E) Hexamethanium
(F) Isoproterenol
(G) Norepinephrine
(H) Phenylephrine
(I) Prazosin
(J) Propranolol

120. حدد الدواء الثاني من القائمة التالية:

(A) Angiotensin
(B) Enthotholin
(C) Epinophrine
(D) Guaunethidine
(E) Hexamethonium
(F) Isoproterenol
(G) Norepinephrine
(H) Phenylephrine
(I) Prazocin
(J) Propranolol

مفتاح الإجابة للامتحان 2

(7) E .1
(19) B .2
(1) E .3
(2) C .4
(3) B .5
(5) E .6
(6,8,9) A .7
(6) B .8
(10) C .9
(9) C .10
(9) C .11
(11) A .12
(12) C .13
(12) A .14
(7) B .15
(60) B .16
(10) B .17
(13) E .18
(13) A .19
(11) B .20
(11) D .21
(60,36) B .22
(15) D .23
(14,13) E .24
(11) B .25
(14) C .26
(11,15) C .27
(15) B .28
(15) B .29
(17) C .30
(18) C .31
(20) D .32
(20) C .33
(26) D .34
(27,25) C .35
(43) C .36
(33) D .37
(46) E .38
(48) D .39
(53) C .40

(54-53) D .41
(53) D .42
(62) E .43
(56) C .44
(57) C .45
(61-47) E .46
(58) B .67
(59,57) E .48
(46) D .49
(21) C .50
(28,21) D .51
(24,21) B .52
(22) A .53
(22) D .54
(23) E .55
(24) B .56
(24) B .57
(26) D .58
(32) E .59
(27) D .60
(25) C .61
(31) E .62
(23) C .63
(61,30) D .64
(27) B .65
(27,8,7) B .66
(29) D .67
(31,30) E .68
(28) B .69
(27) C .70
(46,45) E .71
(44) E .72
(46,43) E .73
(44) E .74
(43) E .75
(56,43) E .76
(44) E .77
(49) C .78
(46,44,43) B .79
(46,44,43) C .80

(49) B .81
(48) C .82
(55) C .83
(55) C .84
(37) C .85
(40) E .86
(51,43) B .87
(16) D .88
(14,B) A .98
(38) D .90
(31) C .91
(14) B .92
(34) A .93
(33) C .94
(35) D .95
(10,9) B .96
(40) A .97
(34) E .98
(36,18) C .99
(24) C .100
(30) D .101
(14) B .102
(28) D .103
(59) E .104
(55) A .105
(29) C .106
(53) E .107
(55) C .108
(56,55) A .109
(36) C .110
(36) C .111
(18) D .112
(37) D .113
(38) E .114
(14,12) B .115
(40) B .116
(41) B .117
(34) B .118
(10,9) G .119
(10) I .120

الملحق IV

الطرق الاستراتيجية لتحسين الأداء الامتحاني

يوجد العديد من الطرق الاستراتيجية لدراسة وإجراء الامتحان، والقرار حول استخدام أي من هذه الطرق يعتمد بشكل جزئي على عادة الشخص الخاضع للامتحان وما هو نوع الامتحان الذي يفضله. ولكن ربما تطبق القوانين الأساسية لإجراء أي امتحان بالاعتماد على نوع الامتحان. لهؤلاء المهتمين بطرق *كتابة* الاختبار (test-*writing* strategies) فإنه يوصى بالمرجع the case and Swanson (انظر المراجع).

القوانين الدراسية الخمسة الرئيسية

1. لا تقرأ أبداً أكثر من بضع صفحات من مادة مكثفة من الكتاب بدون توقف لكتابة الفكرة الرئيسية من ذاكرتك . القانون العام للدراسة المفيدة الفعالة تعود للمادة التي قرأت للتو. بعد نهاية الفصل، ارسم جداولك الخاصة بالأدوية الرئيسة، أنواع المستقبلات، الآليات..... إلخ. واملأ الفراغات التي تستطيع. عد للجداول والأشكال الموجودة في الكتاب عندما تحتاج لتعبئة ملاحظاتك الخاصة. أنشأ ودون طريقتك في فن الاستذكار (تقوية الذاكرة). راقب طرق الاستذكار الأخرى إذا كنت لا تستطيع أن تفكر بواحدة لنفسك. هذا تعلم فاعل، فقط القراءة منفعلة وأقل فعالية ما لم تمتلك ذاكرة تصويرية. الملاحظات يجب أن تكون واضحة مقروءة ومحفوظة بشكل جاهز للوصول إليها عند المراجعة قبل الامتحان.
2. جرب طرق دراسية إضافية حتى تكتشف أي منها يناسبك. قد يشمل ذلك دراستك الإفرادية أو ضمن مجموعة، بطاقات العرض، أو قراءة النص. سوف لن تعلم تأثير هذه التقنيات حتى تحاول تطبيقها.
3. لا تحسب حشو المعلومات، ولا تعتمد عليها أيضاً. إن الدراسة المستقرة، يوماً بيوم وهضم واستيعاب المفاهيم الحاوية مطلوب عادة لتفادي عدم الاستيعاب في اللحظة الأخيرة. بشكل مشابه لا تستبدل قوائم الاستظهار (الحفظ عن ظهر قلب) مثلاً (قائمة مفتاح الكلمات، الملحق I) من أجل الفهم بشكل أكبر.
4. إذا كنت تعد لإجراء دورة تدريبية امتحانية، أبذل كل جهودك لحضور جميع المحاضرات. إن وجهة نظر المحاضر حول ما هو هام قد يكون مختلف جداً عن مؤلف الكتاب، والفرص تكون جيدة حيث أن أسئلة الامتحان سوف تكون مبنية على تعليمات وملاحظات المحاضر.
5. إذا كانت الأسئلة القديمة التقليدية موجودة بالامتحان (كما هي مهيئة من أجل USMLE والدورات في غالبية الكليات الطبية تأكد من استعمال دليل للدراسة. بالتعريف هي مؤشر قوي حول جوهر المعلومات المأخوذة باعتبار الأشخاص يضمون الامتحان في الماضي القريب.

الطرق الاستراتيجية القابلة للتطبيق في جميع الامتحانات

ثلاثة قوانين عامة تطبق في جميع الامتحانات

1. عند يبدأ الامتحان، ألقي نظرة سريعة على كامل مجموع السؤال (مسح scan) قبل إجابتك. إذا كان الامتحان مؤلف من عدة أجزاء، وزع الوقت لكل جزء بحيث يتناسب مع طول هذه الأجزاء. اكتب كل جزء. أجب على الأسئلة السهلة أولاً، ضع علامة على هامش الأسئلة التي سوف تعود إليها. تمرن على توفير الوقت الكافي للأسئلة الصعبة بإعطاء دقيقة واحدة أو أقل لكل سؤال وتمرن على الامتحانات كما

وردت في الملحق II وIII. في هذا الكتاب. (الزمن المتوفر لامتحان USALE هو تقريباً 55 – 60 ثانية لكل سؤال).

2. عندما تجيب على أسئلة ذات خيارات متعدد مثل تلك التي في الـ USMLE، لا تغير تخمينك الأول ما لم تجد سبباً مقنعاً لعمل ذلك.

3. فهم طريقة تصحيح الإجابات الخاطئة. الـ USMLE لا يعاقب على الإجابات الخاطئة. تحسب علامتك فقط اعتماداً على العدد الكلي للإجابات الصحيحة. لذلك حتى لو أنك ليس لديك فكرة حول الجواب الصحيح، قم بالتخمين، إذا لم يكن هناك عقوبة على الجواب الخاطئ. بكلمات أخرى، *لا تترك أي فراغات على ورقة إجابة الـ USMLE أو شاشة الكومبيوتر*. لاحظ ذلك بأن هذا ليس صحيحاً لبعض الامتحانات المحلية، حيث أن بعض أنظمة تصحيح العلامات تعاقب على الإجابات غير الصحيحة. تأكد من فهم القوانين لتلك الامتحانات المحلية.

الطرق الاستراتيجية للأسئلة ذات الأشكال النوعية

مجموعة معينة من الطلاب . يمتلكون مهارة جيدة في الامتحان . ربما لا يعرفون كل التفاصيل حول المادة التي المراد اختبارها ولكن يبدو أنهم ينجزونها بشكل جيد جداً في غالبية الأوقات. الطرق المستخدمة من قبل هؤلاء الناس ليس سراً، على الرغم أن بعض المعلمين يبدو أنهم يدركون كم من السهولة اقتحام أسئلتهم من قبل الأفراد البسيطين. تتوفر قائمة هذه الطرق بشكل واسع مثل تلك في المواد الموزعة الموصوفة من قبل المجلس الوطني للأطباء الفاحصين ومرشحيهم. الخلاصة المراد صياغتها حول هذه الأداة مقدمة أدناه.

A. **نوع السؤال يعتمد على طرق اختيار الجواب الأفضل (من الاحتمالات الخمسة):**

1. العديد من الأسئلة الجديدة ذات الارتباط السريري بفحص البورد تمتلك مقدمة طويلة جداً حيث تفاصيل كثيرة حول البيانات السريرية. كثيراً من البيانات قد تكون ليست ذات علاقة. يبدأ التحديد عندما *يكتشف أحدهم ما الذي سؤل*. إحدى الطرق السريعة لتضيق البحث هي بإلقاء نظرة سريعة (مسح scan) على قائمة الجواب أولاً عندما تتعارض فعلاً مع المقدمة الطويلة. سوف تعطي طبيعة الأسئلة فكرة عن أقسام المقدمة التي تلاؤم وتلك التي لا تلاؤم.

2. إذا كان هناك عبارتين متناقضتين (فمثلاً فقط واحد سوف يكون صحيحاً)، فالفرص تكون جيدة حيث أن واحد من الاثنين سوف يكون صحيحاً، فمثلاً الاختيارات الثلاثة الأخرى قد تكون للحيرة. مثال، اعتبر التالي: الطريقة الاستراتيجية الأفضل لمالجة جرعة مفطرة من الـ quinidine سوف تكون

(A) قلونة البول
(B) تحميض البول
(C) إعطاء البروكائين أميد
(D) إعطاء كلور البوتاسيوم
(E) وصف خالبات الكالسيوم مثل EDTA

الجواب الصحيح هو (**B**)، تحميض البول. أظهر المدرب (المعلم) ما هو المراد اختباره في الزوج الأول من الخيارات واستعمل الثلاثة الأخيرة كتعبئة.

لذلك، إذا كنت لا تعلم الجواب، فمن الأفضل لك أن تحزر (تخمن) (**A**) أو(**B**) (احتمال النجاح 50٪) أكثر من (**A**) أو(**B**) أو(**C**) أو(**D**) أو(**E**) (احتمال النجاح 20٪). لاحظ ذلك بأن هذه الطريقة فقط صالحة إذا كان يتوجب عليك التخمين، لأن العديد من المدربين الآن يدخلون الأزواج المتناقضة من أجل الحيرة. قانون آخر، يجب أن يستخدم فقط إذا كان يتوجب عليك التخمين هو قانون الاختيار الأطول. فعندما تكون جميع الإجابات في سؤال متعدد الاختيارات طويلة نسبياً، فالجواب الصحيح غالباً هو الأطول منها. لاحظ ثانية ذلك بأن كُتاب الأسئلة المحترفين قد يدخلون بقصد خيارات طويلة **غير صحيحة** incorrect لاحباط هذه الطريقة.

3. العبارات التي تحتوي على كلمات دائماً، مطلقاً، يجب، إلخ عادة تكون خاطئة. مثال:

يزيد الـ acetylcholine دائماً من نظم القلب عند يعطى وريدياً لأنه يخفض الضغط الشرياني ويعزز تسرع القلب الانعكاسي المقوي بتوسط المستقبلات السباتية.

العبارة خاطئة لأنه على الرغم من أن الأستيل كولين غالباً يزيد من نظم القلب، يستطيع أيضاً إحداث بطء قلبي. (عندما يعطى جرعة وريدية، قد يصل العقدة الجيبية بتراكيز عالية فيسبب بطء قلبي أولي). استعمال الكلمات المنبهة (الزناد) مثل دائماً ويجب يقترح بأن المدرب لديه بعض الاستثناء في عقله. ولكن كن حذراً من ذلك بأن هناك بعض الحالات التي تكون فيها العبارة ذات الكلمة المنبهة صحيحة.

4. الاختيارات التي لا تتلاءم مع المقدمة قواعدياً عادة هي خاطئة. مثل:

إن الدواء (a drug) الذي يؤثر على مستقبل بيتا ويسبب تأثيراً أعظمي يعادل نصف تأثير جرعة كبيرة من Isoprotemol فإنه يدعى (a للمفرد):

(A) مقلد Agonist
(B) مقلد جزئي Partial ageonist
(C) معاكس Antagonist
(D) مشابه لـ Analog Isoproterenol

استعمال أداة التنكير (*a*) في نهاية المقدمة بدلاً من (*an*) يشير إلى أن الجواب يجب أن يكون مبتدءاً بحرفاً ثابتاً مثل اختيار (B). الاستعمال المشابه قد لا يتوافق مع ذلك في حالة العدد. لاحظ ذلك بأن كُتَّاب الأسئلة المهتمين سوف يتفادون هذه المشكلة بوضع أداة التنكير في قائمة الاختيار وليس في المقدمة.

5. العبارة ليست خاطئة فقط لأنه تم تبديل بضع كلمات الذي سوف يجعلها صحيحة نوع ما أكثر مما تعتقد. اختيار الجواب الأفضل لا يعني اختيار العبارة الصحيحة.

B. **نوع السؤال يعتمد على طريقة الانسجام (الملاءمة):** تختبر الأسئلة المتلاءمة (المنسجمة) عادة تمييز الاسم، والمقاربة الأكثر فعالية تتألف من قراءة كل مادة في المقدمة ومن ثم قراءة سريعة (مسح scan) لقائمة الخيارات من البداية والتقاط أولها وضوحاً ومصادفة. هذا يعتبر ذو أهمية خاصة في الأسئلة الطويلة حيث أن قراءة القائمة يمكن أن تستنفذ الوقت. (يجب ملاحظة ذلك بأن الطرق الستراتيجية مقترحة من قبل المجلس الوطني للأطباء الفاحصين من أجل USMLE يختلف مما هو أعلاه، انظر أيضاً نشرة التعليمات *العامة (general instructions publication)*. من حين إلى آخر، فإن الطرق الستراتيجية الموصوفة أعلاه لنوع السؤال المعتمد على الجواب الأفضل الوحيد يمكن تطبيقها في الأسئلة المتلاءمة والمتلاءمة الطويلة.

C. **نوع السؤال يعتمد على طريقة الجواب A:** إذا كان 1، 2 و3 صحيحة: هذا النوع من السؤال معروف كالنوع (K) قد أسقط من USMLE ولذلك لم يعد له تمثيل بين أسئلة الممارسة (التدريبات) المزودة في هذه *المراجعة*. ولكن لا تزال تستعمل في العديد من الفحوص المحلية.

من أجل هذا النوع من السؤال، من النادر معرفة الحقيقة حول العبارات الأربع للوصول للجواب الصحيح. التعليمات هو أن تختار

(A) إذا فقط (1)، (2)، (3) صحيح
(B) إذا فقط (1)، (3) صحيح
(C) إذا فقط (2)، (4) صحيح
(D) إذا فقط (4) صحيح
(E) إذا كانت جميعها صحيحة

تشمل الطرق الاستراتيجية المفيدة التالي:

1. إذا كانت العبارة (1) صحيحة و (2) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (B) أي (1) و (3) صحيح. لا تحتاج لمعرفة أي شيء حول (3) و (4).
2. إذا كانت العبارة (1) خاطئة، الإجابات إذاً (A)، (B) و(E) تستثنى آلياً. ويُركز على العبارة (2) و (4).
3. بشكل معاكس (1) أعلاه: إذا اخترت (1) خاطئ و (2) صحيح، الجواب يجب أن يكون (C) أي (2) و (4) صحيح.
4. إذا كانت العبارات (2) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب (A) أي (1) و (3) صحيح. ولن تحتاج أن تنظر حتى إليهم. (انظر مثال أدناه).
5. إذا كانت العبارات (1)، (2) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E). لا تحتاج معرفة أي شيء حول (3).
6. بشكل مشابه، إذا كانت العبارات (2) و (3) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (A) والعبارة (1) يجب أن تكون صحيحة.
7. إذا كانت العبارات (2)، (3) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E) والعبارة (1) يجب أن تكون صحيحة.

دون شك يوجد الكثير في هذه القوانين بشكل عام، إذا كنت تعلم سواء اثنان أو ثلاثة من العبارات الأربع في كل سؤال بأنها صحيحة أو خاطئة (يعادل 50-75٪ من المادة). فيجب أن تحصل على علامة تامة في هذا النوع من السؤال. إن الطريقة الأفضل لتعلم هذه القوانين هو تطبيقها في أسئلة الممارسة حتى ترسخ المبادئ بحزم.

انظر إلى السؤال التالي، مستعملاً القوانين أعلاه، يجب أن تكون قادراً على الإجابة بشكل صحيح بالرغم من أن ليس هناك سبب يوجب عليك أن تعرف أي شيء حول محتوى المعلومات في اثنان من أصل أربع من العبارات. الجواب يتبع السؤال.

أي من العبارات التالية صحيحة؟

1. يعادل مكيال الحبوب (Struck bushel) 2150.42 إنش مكعب.
2. الطلب هو واحد من العلوم الصحية.
3. اللحم الطازج من السلمون الأطلنتي يحتوي على 220 وحدة من الفيتامين A بكل 100 غرام من كل جزء صالح للأكل
4. أبقراط هو مؤسس التحليل النفسي الحديث.

الجواب هو (A). حيث العبارة (2) صحيحة بشكل واضح، و(4) خاطئ بوضوح (دعونا نعطي الفضل في التحليل النفسي لفرويد). فالجواب يمكن أن يكون فقط (A)، والعبارات (1) و(3) يجب أن تكون صحيحة. (أخذت البيانات من Lentner C [editor]: *Geigy Scientific Tables*, 8th ed. Vol. 1. Giba-Geigy, 1981).

المراجع References

Verapamil	دواء مثبط لأقنية الكالسيوم، يحصر الأقنية نموذج «L» مثبط قلبي وموسع وعائي يستعمل HTN والخناق الصدري واضطراب النظم القلبي. *Tox*: حصار أذيني-بطيني، CHF، إمساك الدليتازيم مشابه للفيرأباميل يمتلك تأثير مثبط أكبر للقلب من الديهيدروبيريدين (مثل النيفيريين).
Vincristine	قلويد نباتي مضاد للتشؤ الورمي، نوعي للحلقة الخلوية (الطور M)، يثبط تشكل المغزل الانقسامي *Tox*: اعتدال أعصاب محيطي. Vinblastine: مركب مشابه متجانس يسبب تثبيط نقي العظام
Warfarin	دواء رئيس مضاد لتخثر الدم. يسبب تركيب أشكال غير وظيفية من عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K ‏(X, IX, VII, II). *Tox*: نزف، مشوه. *ترياق*: الفيتامين K والبلاسما الطازجة.
Zidovudine (ZDV)	مضاد فيروسي: دواء رئيس NRTI يستعمل في المشاركة الملاجية من أجل أخماجات الإيدز وأحياناً كدواء مفرد في الوقاية من الوخزات بالإبر والنقل الشاقولي (Vertical transmission). *Tox*: تثبيط نقي عظام شديد.
Zolpiden	منوم غير بنزوديازيبيني، يؤثر من خلال المستقبل BZ_1 ويعاكس بالـ flumazenil، أقل إحداثاً للنساوة والارتخاء العضلي، أقل تعرضاً للاعتماد. Zaleplon مركب مشابه ولكنه ذو فترة تأثير أقصر.

الملحق II

امتحان 1

يتألف الامتحان التالي من 120 سؤال، غالبية هذه الأسئلة مهيئة بشكل (الجواب الوحيد المفضل) يستعمل في امتحانات USMLE. وكما في الامتحان الفعلي، فإن الوصف السريري، الجداول أو الأشكال موجودة في العديد من الأسئلة الأساسية.

يقترح بأن تحدد الوقت لنفسك لإجراء هذا الامتحان. في الامتحان الحالي لـ USMLE الوقت تقريباً حوالي دقيقة واحدة لكل سؤال، لذلك ساعتان سوف تكون وقت مناسب لهذا الامتحان.

توجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات حيث يكون الفضل في كل حالة

1. يشتمل الطور II من التجارب السريرية
   (A) قياس الحرائك الفارماكولوجية للدواء الجيد عند متطوعين طبيعيين
   (B) تقييم ذو تعمية مزدوجة للدواء الجديد في آلاف من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالعلاج
   (C) مراقبة كمية الدواء ما بعد تسويقه
   (D) تقييم الدواء الجديد في 50 إلى عدة مئات من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالعلاج
   (E) يهتم جمع البيانات بالسمية التي ظهرت متأخرة لدى المرضى الذين درسوا سابقاً في الطور I

2. قبل مريض في قسم الإسعاف للعلاج من فرط جرعة دوائية. لم يحدد نوعية الدواء، ولكن لوحظ أن pH البول كان حامضياً والتصفية البولية للدواء كانت أقل من نسبة الرشح الكبي لذلك عندما تم قلونة البول أصبحت تصفية الدواء أكبر من نسبة الرشح الكبي. من المحتمل أن يكون الدواء
   (A) حمض قوي
   (B) حمض ضعيف
   (C) غير شاردي
   (D) أساس ضعيف
   (E) أساس قوي

3. مريض عمره 45 عاماً خضع لإعادة تصنيع جراحي لليد التي تأذت في بسبب الحادث. خطط المخدر لاستعمال مخدر موضعي للذراع لإجراء عمل جراحي طويل نوعاً ما. المخدر الموضعي الأميدي مع مدة تأثير طويلة هو
   (A) Cocaine
   (B) Bupivacaine
   (C) Lidocaine
   (D) Procaine
   (E) Tetracaine

4. امرأة تبلغ من العمر 60 عاماً في وحدة العناية الإكليلية المشددة (CCU) تالي لإصابتها باحتشاء عضلة حاد تطور لديها علامات وذمة رئة سريعة وذات شدة متزايدة. Aminophylline، dobutamine و digoxin يستطيع كل واحد منهم أن:
   (A) يزيد مقدار cAMP في الخلايا العضلية القلبية
   (B) يزيد قوة تقلص العضلة القلبية
   (C) ينقص سرعة الناقلية في العقدة الأذينية البطينية
   (D) يزيد المقاومة الوعائية المحيطية
   (E) ينقص العود الوريدي

5. فيما يتعلق بالعوامل الببتيدية، أي من العبارات التالية خاطئة؟
   (A) الانجيوتانسين I هو موسع وعائي داخلي المنشأ
   (B) يتعطل البراديكينين بالأنزيم المحول للانجيوتانسين
   (C) تتوسط غالبية تأثيرات انجيوتانسين II نوع المستقبل AT_1، المستقبل المرتبط مع البروتين ـ G

(D) المرضى المصابين بقصور القلب لديهم مستويات بلاسمية عالية من الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANP).
(E) البطانة هي المصدر الرئيسي للببتيدات (اندوثلينات Endothelins) التي تسبب تقبض وعائي في غالبية الأوعية الدموية.

6. مريض مصاب بمتلازمة زولنجر أليسون تناول جرعات عالية من الـ Cimetidine لمدة سبعة أيام. التأثير غير المرغوب الأكثر تواتراً هي
(A) نقص المحببات
(B) الذئبة الحمامية الجهازية
(C) تثبيط الاستقلاب الكبدي للأدوية الأخرى
(D) تأثير مضادة للاستروجين
(E) ارتفاع ضغط شرياني

7. مريض عمره 67 عاماً شفيَ من الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية ولكن تطلب إعطاؤه دواء مضاد لاضطراب النظم القلبي من أجل تسرع القلب البطيني. خاصة واحدة من خواص الكينيدين تمييزه عن البروكائين أميد:
(A) قدرته على السيطرة على اضطراب النظم الأذيني بالإضافة للبطيني
(B) فعّال بالطريق الفموي
(C) يطيل مسافة PR
(D) يطيل مسافة QRS
(E) يميل لإحداث تسمم بالسنكونا

8. تخرج مريض من المشفى بعد إصابته باحتشاء عضلة قلبية وقد أعطي جرعات قليلة من الكينيدين ليثبط تسرع القلب البطيني. بعد شهراً واحداً، طبيبه المحلي وصف له الهيدروكلورتيازيد بجرعة عالية لمعالجة وذمة الكاحل الناجمة عن قصور القلب الاحتقاني بعد ثلاثة أسابيع من المعالجة التيازيدية تم قبول المريض بالمشفى مرة أخرى لإصابته بتسرع قلب بطيني عديد البؤر. السبب الأكثر شيوعاً لاضطراب النظم القلبي هو:
(A) سمية الكينيدين الناجمة عن تثبيط استقلاب الكينيدين بواسطة التيازيد
(B) تأثيرات مباشرة للهيدروكلوريتازيد على ناظم الخطى القلبي
(C) سمية الكينيدين ناجمة عن تأثيرات الكينيدين على الكليتين
(D) حصار جريان الكالسيوم نتيجة مشاركة الكينيدين مع التيازيد
(E) نقص التركيز البلاسمي للبوتاسيوم نتيجة التأثير المدر للهيدروكلوريتازيد

9. التأثير الهام العلاجي أو السمي لمدرات العروة هو:
(A) ينقص حجم البول
(B) ينقص تواتر القلب
(C) يزيد بوتاسيوم المصل
(D) يزيد بوتاسيوم الجسم الكلي
(E) حماض استقلاب

10. الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة نوب الوهن العضلي عند مريض يعاني من رؤيا مضاعفة، رتة، وصعوبة في البلع هو
(A) Neostigmine
(B) Pilocarpine
(C) Pralidoxime
(D) Succinylcholine
(E) Tubocurarine

11. حالاً بعد وضعه في السرير للنوم لفترة قصيرة، طفل عمره 4 سنوات وجد بحالة اختلاج وظهر عليه الإسهال، تعرق، وتبول. نظم القلب كان 70 /دقيقة والحدقة كانت متقبضة بشكل ملحوظ. توقع حدوث انسمام دوائي السبب الأكثر احتمالاً هو
(A) جرعة زائدة من الأسيتامينوفين
(B) حمية حاوية على الامفيتامين
(C) التعرض لمبيد حشري حاوي على الفوسفور العضوي
(D) تناول دواء للزكام حاوي على الأتروبين
(E) تناول قطرات عينية حاوية على الفنيل افرين

12. تم قبول مريض في المشفى في غرفة الإسعاف لمدة ساعتان بعد تناوله جرعة زائدة من الفينوباربيتال. كان المستوى البلاسمي للدواء عند ذلك الوقت 100 ملغ/ل، وحجم التوزع، نصف العمر والتصفية هي على التوالي: 35 ليتر، 4 أيام، و6.1 ليتر/يوم. الجرعة المتناولة هي تقريباً
(A) 1g
(B) 3.5 g
(C) 6.1 g
(D) 40 g
(E) 70 g

13. تمتص غالبية الأدوية الحمضية الضعيفة والأدوية القلوية الضعيفة بشكل رئيسي من الأمعاء الدقيقة بعد إعطاءها عن طريق الفم لأن
(A) كلا النوعين أكثر تشرداً في الأمعاء الدقيقة
(B) كلا النوعين أقل تشرداً في الأمعاء الدقيقة
(C) الصبيب الدموي أكبر في الأمعاء الدقيقة من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(D) سطح الأمعاء الدقيقة أكبر من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(E) تمتلك الأمعاء الدقيقة حوامل غير نوعية لمعظم الأدوية

14. المكان الرئيسي لتأثير الـ tyramine هو
(A) المستقبلات العقدية
(B) كاتيكول - O - متيل ترانسفيراز الجهاز الهضمي والكبد
(C) النهايات العصبية ما بعد عقدية الودية
(D) النهايات العصبية ما قبل عقدية الودية
(E) مستقبلات الخلية العضلة الملساء

15. مريض نصف واعي في وحدة العناية المشددة (ICU) وضع على التهوية الاصطناعية. حركاته التنفسية العفوية العشوائية جعلت التهوية الاصطناعية غير مفيدة. الدواء المفيد لإنقاص عدم فائدة الفعالية التنفسية العفوية هو
(A) Baclofen
(B) Dantrolene
(C) Pancuronium
(D) Pyridostigmine
(E) Succinylcholine

16. أي من الأدوية التالية المستعملة في الأمراض العينية، وتسبب توسع حدقة وشلل مطابقة يدوم لأكثر من 24 ساعة؟
(A) Atropine
(B) Echothiophate
(C) Edrophonium
(D) Ephedrine
(E) Tropicamide

17. طبيبة جراحة عمرها 45 عاماً ظهر لديها صلابة متناظرة في الصباح الباكر في اليدين ترغب بتناول مضاد التهاب غير ستيروئيدي لإزالة الأعراض وأرادت أن تتفادى التأثيرات الجانبية الهضمية. أي من الأدوية التالية أكثر ملاءمة؟
(A) Aspirin
(B) Celecoxib
(C) Ibuprofen
(D) Indomethocin
(E) Piroxicam

18. امرأة عمرها 59 عاماً. لديها قصة تدخين 60 باكيت سنوياً، شخص لها سرطان رئة منذ شهرين. دخلت المشفى الآن بحالة سبات. مستوى كالسيوم الدم لديها كان 16 ملغ/دل. أي من (أعطيت سوائل وريدية) الآتي سوف يكون اكثر فائدة لإنقاص كالسيوم الدم بسرعة عند هذه المريضة؟
(A) Acetazolamide
(B) Furosemide
(C) Hydrochlorothiazide
(D) Mannitol
(E) Spironolactone

19. رجل عمره 50 عاماً مصاب بفقر دم كبير الكريات مع علامات مبكرة عصبية شاذة. الدواء الذي من المحتمل أن يحتاج إليه في هذه الحالة هو:
(A) Erythropoietin
(B) Filgrastim
(C) Folic acid
(D) Iron dextran
(E) Vitamin B_{12}

20. مريض في وحدة العناية المشددة تناول الـ Warfarin لمدة أسبوعين. وكنتيجة لهذه المعالجة، المريض سوف يحصل لديه
(A) تناقص فعالية العامل II البلاسمي
(B) تناقص فعالية العامل VIII البلاسمي
(C) تناقص فعالية البلاسمينوجين البلاسمي
(D) ازدياد فعالية البلاسمينوجين النسيجي
(E) ازدياد مخازن الادينوزين الصفيحي

العبارات 21-22: رجل عمره 55 عاماً لديه قصة عائلية قلبية وعائية ومصاب بارتفاع ضغط شرياني متوسط الشدة مع خناق صدري. الضغط الشرياني 160/190 ملم زئبقي و ECG أظهر ضخامة بطيني أيسر. وكانت باقي الفحوص الفيزيائية والمخبرية طبيعية. يثار خناق الصدر بالجهد. وقد طلب منك أن تعطي نظام علاجي لكلا الحالتين:

21. الدواء المضاد لارتفاع الضغط الشرياني الأكثر احتمالاً أن يفاقم حالة خناق الصدر هو
(A) Clonidine
(B) Guanethidine
(C) Hydralazine
(D) Metlyldopa
(E) Propranolol

22. دواء ذو خصائص موسعة للأوعية قليلة مفيد في الخناق هو
(A) Isosorbide dinitrate
(B) Metoprolol
(C) Nifedipine
(D) Nitroglycerin
(E) Verapamil

23. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بعناصر الاكتفاء الذاتي خاطئة؟
(A) يمتلك LTB_4 تأثيرات جذب كيميائي فعّالة
(B) ينبه البروستاسيكلين تراص الصفيحات
(C) يزيد الـ PGF_2 مقوية الرحم
(D) تزداد مستويات PGF_2 البطانية في عسرات الطمث البدئية
(E) يتثبط تشكل الترومبوكسان A_2 بالـ NSAIDs

24. أي من الأدوية التالية تستعمل في معالجة العنانة الذكرية وتفعّل مستقبلات البروستاغلاندين E_1؟
(A) Alprostadil
(B) Fluoxetine
(C) Mifepriston
(D) Sildenafil
(E) Zafirlukast

25. دواء مفيد في معالجة الربو القصبي ولكن ذو تأثير قليل كموسع قصبي
(A) Cromolyn
(B) Ephedrine
(C) Isoproterenol
(D) Metaproterenol
(E) Metoprolol

26. لا يشمل الطيف السمي للأسبرين
(A) ازدياد خطورة الاعتلال الدماغي عند الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسية
(B) ازدياد خطورة القرحات الهضمية
(C) فرط بروترومبين الدم
(D) حماض استقلابي
(E) قلاء تنفسي

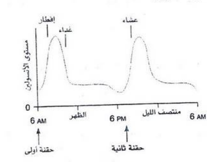
27. على الرغم من انه لا يؤثر على أي مستقبل هستاميني، فإن الايبي نفرين يعاكس العديد من تأثيرات الهستامين فهو
(A) مثبط تنافسي للهستامين
(B) معاكس غير تنافسي للهستامين
(C) معاكس فيزيولوجي للهستامين
(D) معاكس كيميائي للهستامين
(E) مثبط لاستقلاب الهستامين

28. تكون غالبية المستقبلات
(A) جزئيات صغيرة وزنها الجزيئي يتراوح بين 100 و1000
(B) مواد دسمة تتوضع على شكل طبقة مضاعفة
(C) بروتينات تتوضع على الأغشية الخلوية أو في الستيوبلاسما
(D) جزئيات الـ DNA
(E) جزئيات الـ RNA

29. بعد الإعطاء الوريدي لحقنة الـ Lidocain، فإن العوامل الرئيسة تؤثر على التركيز البلاسمي البدئي هو:
(A) الجرعة والتصفية
(B) الجرعة وحجم التوزع الظاهري
(C) حجم التوزع الظاهري والتصفية

(D) التصفية ونصف العمر
(E) نصف العمر والجرعة

30. يظهر الشكل مستويات الأنسولين المصلية بعد إعطاء حقنتين من الأنسولين لطفل مصاب بالنمط I من الداء السكري. بافتراض بأن هاتين الحقنتين (مشار إليهما بالأسهم على خط الزمن) تحتويان على الدواء نفسه. أي من التالي اكثر احتمالاً أن يحدث مستويات الأنسولين المصورة في الشكل؟
(A) 100 ٪ أنسولين نظامي
(B) 100 ٪ أنسولين Lispo
(C) 70 ٪ أنسولين NPH + 30٪ أنسولين نظامي
(D) 100 ٪ أنسولين NPH
(E) 100 ٪ الترالنت انسولين



31. إن الإعطاء الوريدي للنورابين نفرين لمريض يتناول مسبقاً جرعة فعّالة من الاتروبين سوف غالباً
(A) يزيد تواتر القلب
(B) ينقص المقاومة المحيطية
(C) ينقص سكر الدم
(D) يزيد حرارة الجلد
(E) ينقص حجم الحدقة

32. أتت امرأة عمرها 26 عاماً للعيادة الخارجية بشكوى من تسرع نظم القلب وسهولة التعب. أظهرت الفحوص المخبرية انخفاض الهيموغلوبين وكريات حمراء صغيرة الحجم. المعالجة الأكثر ملاءمة سوف تكون:
(A) Ferrous sulfate
(B) Folic acid
(C) Iron dextran
(D) Pyridoxine
(E) Vitamin B_{12}

33. أي من العبارات التالية اكثر صحة؟
(A) ترتبط فعالية الدواء العظمى مباشرة مع قوته
(B) المؤشر العلاجي هو LD_{50} (أو TD_{50}) مقسمة بالـ ED_{50}
(C) القلد الجزئي لا يمتلك تأثير على المستقبلات ما لم يتواجد دواء آخر
(D) تعطي البيانات المرتبطة بالاستجابة بتدرج الجرعة معلومات حول الانحراف المعياري لحساسية الدواء في مجموع السكان المدروس
(E) تزود منحنيات Quantal الاستجابة . الجرعة بمعلومات حول فعالية الدواء

34. عن استجابة النظم القلبي لتسريب جرعة متوسطة من الفنيل أفرين عند مريض واعي لا يتم حصرها بالـ
(A) Atropine
(B) Hexamethonium
(C) Phenoxybezamine
(D) Reserpine
(E) Scopolamine

35. أي من العبارات التالية حول الـ Scopolamine خاطئة؟
(A) يمتلك تأثيرات مثبطة لـ CNS
(B) قد يسبب أهلاسات
(C) ذو انتشار ضعيف عبرا المشيمة إلى الجنين

(D) قد يقي من داء الحركة والدوار عندما يطبق كلصقات جلدية
(E) مشابه للاتروبين بإنقاصه لحركية المعدة والأمعاء

36. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للتخثر خاطئة؟
(A) الـ Abciximab هو ضد وحيد المستعمرة حيث يرتبط مع مستقبل الغليكوبروتين IIIa/IIb
(B) نقص تشكل الترمبوكسان هو آلية تأثير الأسبرين المستبطنة
(C) يثبط Ibuprofen السيكلواكسيجناز بشكل عكوس في الصفيحات الدموية
(D) الـ Ticlopidine هو مثبط لمستقبل الترومبين الصفيحي
(E) الـ Dipyridamoie يستعمل أحياناً مع الـ Wafarin لدى مرضى الدسامات القلبية الصنعية.

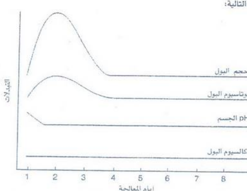
37. رجل عمره 70 عاماً حدث لديه تقطع شديد في البول مرافق لفرط تصنع البروستات السليم حاول استعمال حاصرات ألفا وكانت نتائج التحسن قليلة. نصحه طبيبه بدواء حاصر لـ 5α reductase للبروستات وكتب له وصفة من أجل:
(A) Cyproterone
(B) Finasteride
(C) Flutamide
(D) Ketoconazole
(E) Leuprolide

38. إن زيادة نظم وقوة تقلص القلب تحرض عادة بالتنبيه الكهربائي للأعصاب الودية والتي يمكن أن تحصر بالآتي؟
(A) Atropine
(B) Clonidine
(C) Hydralazzine
(D) Neostigmine
(E) Propranolol

39. معالجة خناق الصدر التي تتوافق مع تناقص نظم القلب وتقي من هجمات خناق الصدر التشنجي الوعائي تشمل
(A) Isosorbide dinitrate
(B) Nifedipine.
(C) Nitroglycerin
(D) Propranolol
(E) Verapamil

40. ينقص الدلتيازم والفيراباميل من أعراض خناق الصدر بكل من الآتي ما عدا
(A) ازدياد مرحلة الانبساط
(B) إنقاص الضغط الدموي
(C) إنقاص قوة التقلص القلبي
(D) إنقاص نظم القلب
(E) إنقاص حجم القلب

41. بدراسة المدرات الجديدة، تم إعطاء دواء مدر جديد مرتين باليوم لمدة ثماني أيام. وتم الحصول على البيانات التالية:



أي من الآليات التالية هي الأفضل في شرح التأثيرات المشاهدة في الشكل؟

(A) مثبط للانهيدرازكربونيك
(B) حصار ناقل $Na^{+}/K^{+}/2Cl^{-}$ في إلقسم الصاعد من عروة هانلة
(C) حصار ناقل NaCl في الأنبوب المعوج البعيد
(D) إدرار حلولي
(E) حضر الالدوسترون في الأنبوب الجامع القشري

42. المدرات التي تزيد من توزيع الجزيئات ضعيفة الامتصاص إلى الأنبوب القسم الصاعد الثخين من النفرون تشمل
(A) Furosemide
(B) Indapamicl
(C) Mannitol
(D) Spironolactone
(E) جميع ما ذكر أعلاه

العبارات 43-44: رجل عمره 65 عاماً مصاب باعتلال عضلة قلبية لديه قصور قلب احتقاني متكرر. اخذ بالاعتبار إضافة الديجتال إلى نظامه العلاجي.

43. عند مريض يتناول الـ digoxin من اجل قصور القلب الاحتقاني، تشمل الحالات التي تساعد على ظهور السمية:
(A) فرط بوتاسيوم الدم
(B) فرط صوديوم الدم
(C) نقص كلس الدم
(D) نقص مغنزيوم الدم
(E) جميع ما ذكر أعلاه

44. السبب الرئيسي للانسمام بالديجتال هو
(A) فرط تحمل كالسيوم داخل الخلوي
(B) فرط تحميل بوتاسيوم داخل الخلوي
(C) ازدياد فعالية نظيرة ودية
(D) ازدياد مستويات الستروئيدات القشرية الكظرية
(E) جميع ما ذكر أعلاه

45. يسبب الميتل اكزانتينات مثل الـ aminophylline اي من الآتي؟
(A) تقبض وعائي في العديد من الأوعية الدموية
(B) ينقص مقدار الـ cAMP في الخلايا البدنية
(C) يوسع القصبات
(D) يفعّل أنزيم الفوسفودياستراز
(E) مركن

46. تشمل الأدوية المستعملة في الربو والتي تسبب غالباً تسرع قلب ورجفان
(A) Beclomethasan
(B) Cromolyn sodium
(C) Ipratropium
(D) Metaproterenol
(E) كل ما ذكر أعلاه

47. الدواء ذو التأثيرات الأكثر في معالجة انتقالات الفيوكروموستيروما غير القابلة للجراحة المفرز غالباً للنورابيي نفرين هو
(A) Clonidine
(B) Minoxidil
(C) Phenoxybenzamine
(D) Propranolol.
(E) Reserpine

48. العوامل التي تستطيع أن تسبب وذمات إذا تحرّرت أو حقنت قرب الأوعية الشعرية تشمل
(A) Angiotensin II
(B) Epinephrine
(C) Histamine
(D) Norepinephrine
(E) Serotonin

49. النتائج المثالية لتفعيل مستقبل بيتا تشمل أي واحد من الآتي؟
(A) هبوط سكر الدم
(B) حل الدسم
(C) تركيب الغلوكوجين
(D) نقص الرجفان العضلي الهيكلي
(E) نقص إفراز الرينين

50. تتاول مريضة الأسبرين من أجل التهاب المفاصل الرثواني منذ 8 سنوات أصبحت الهجمات الاشتدادية أسوأ وسألت طبيبها حول الأدوية التي يمكن أن توقف تطور المرضى. أي من التالي ليس دواء مضاد للداء الرثواني (بطيء التأثير) معدل للمرض؟
(A) Auranofin
(B) Hydroxychloroquine
(C) Methotrexate
(D) Penicllamine
(E) Ropecoxib

51. يتوضع جسم خلية عصبية في نواة رافيه (Raphe nuclei) مع نتوءات محورية دقيقة ناعمة لغالبية مستويات الدماغ. الوسيط العصبي الذي يتحرر، والذي يمكنه أيضاً أن يكون منبه أو مثبط، على الغالب هو:
(A) Acetylcholine
(B) Dopamine
(C) Glutamic acid
(D) Norepinephrine
(E) Serotonin

العبارات 52 و53: رجل عمره 40 عاماً يتناول مشروبات كحولية عند الغداء وفي المساء لفترة طويلة من حياته. خلال السنتين الأخيرتين، ازداد تناول الكحول بثبات لديه خلال اليوم. استجابة للضغوط العائلية، توقف فجأة عن شرب الكحول. وخلال بضع ساعات بدء لديه قلق متزايد وإثارة وأظهر أعراض فرط إثارة ذاتية. تطور لديه رجفان باليدين وفي اليوم التالي أصبح لديه توهمات وأهلاسات بصرية، عند هذا المستوى تم إحضار المريض إلى المشفى.

52. أي من العبارات التالية حول استهلاك الكحوني المزمن لدى هذا المريض أكثر صحة؟
(A) بسبب جنسه، هو اكثر استعداداً لانسمام الكبد من الإناث في نفس الحالة
(B) إعطاء التيامين وريدياً سوف يعاكس الأعراض التي يعاني منها
(C) تعتمد نسبة استقلاب الايثانول لديه على المستوى الدموي
(D) من المحتمل أن يكون متحمل للايتانول نتيجة ازدياد فعالية ديهيدروجيناز الكحولية الكبدية
(E) سوف يكون الهذيان الارتماشي تشخيص بدئي ملاءم لحالته

53. في غرفة الإسعاف، ازدادت شدة الأعراض، مع فرط منعكسات إلى اختلاجات. أعطي وريدياً حقنة دوائية للسيطرة على الفعالية الاختلاجية وتم قبوله بالمشفى خلال فترة الاستشفاء، استعمل العامل نفسه فموياً مع تناقص تدريجي للجرعة الدواء الذي من المحتمل انه استعمل هو
(A) Clonidine
(B) Drazepam
(C) Haloperidol
(D) Naltrexone
(E) Phenytoin

53. الحرائك الفارماكولوجية للعديد من مشتقات الهيدانتوئين، التي يتعادل كل منها بالفعالية مع الفيتيوئين، تم اختبارها بالمرحلة I من التجارب السريرية. لقد كان من المعقول تحديد الدواء ذو الخصائص الحرائكية الأكثر رغبة من تلك التي يمتلكها الفينيتوئين.

اسم الدواء	الجاهزية الحيوية الفموية (٪)	الارتباط ببروتين البلاسمي (٪)	حرائك الإطراح	تحريض السيتوكروم P450
ABC	10	90	النمط الأول	++
DEF	90	50	النمط الأول	++
GHI	50	98	النمط صفر	لا
JKL	85	10	النمط الأول	لا
MNO	95	10	النمط الأول	++

بناءاً على هذه البيانات المعطاة في الجدول أعلاه، اي دواء يمتلك الخصائص الحرائكية الفارماكولوجية المثالية للاستعمال من طريق الفم في تدبير مريض مصاب باضطرابات اختلاجية؟

(A) ABC
(B) DEF
(C) GHI
(D) JKL
(E) MNO

55. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالعوامل المخدرة أكثر صحة؟
(A) تقاس فعالية المخدر بتركيزه الأدنى في الأسناخ (MAC) الذي يسبب لـ 50 ٪ من الأشخاص نقص في الاستجابة للمنبه الألمي القياسي
(B) يترافق التخدير العام بازدياد الضغط الدموي والمقاومة المحيطية الكلية
(C) إذا كان العامل المخدر منحل جداً في الدم، فسوف يمتلك بدء تأثير سريع نسبياً
(D) تستعمل العوامل الانشاقية من أجل الإجراءات الطويلة وذلك لأن المخدرات الوريدية شديدة السمية في حال استعمالها أكثر من بضع دقائق
(E) تترافق حالة التخدير الجراحي مع شلل عضلي تام

56. سوف يخضع مريض لعمل جراحي قصير، وسوف يستعمل مخدر وريدي. أي من العبارات التالية حول العوامل المخدرة الوريدية اكثر صحة؟
(A) أكثر احتمالاً أن يحدث الإقياء بالـ Propofol من بقية العوامل
(B) هبوط الضغط الدموي المحدد الرئيسي لاستعمال الكيتامين
(C) التثبيط التنفسي ما بعد العمل الجراحي الناجم عن midazolam يمكن أن يتضاءل باستعمال Flumazenil
(D) القيمة الرئيسية لـ Fentanyl هو قدرته أن يسبب ارتخاءً عضلياً
(E) من المحتمل أن يزيد الـ thiopental من جريان الدم الدماغي

57. مريض بالسرطان بالمرحلة النهائية يعاني من ألم متزايد تدريجي في شدته. في تدبير الألم لدى هذا المريض:
(A) يحدث الاعتماد الفيزيائي عالمياً في المراحل المتأخرة من المرض
(B) لتأخير تطور الاعتماد يجب عدم إعطاء المسكنات الإفيونية مطلقاً من أجل المعالجة البدئية في تدبير الألم المزمن
(C) الـ Meperidine هو أكثر فعالية من الـ morphine في حالات الألم السرطاني
(D) الأدوية المضادة للالتهاب غير الستروئيدية قد تسيطر على الأعراض خلال الجزء الهام من سير المرض
(E) غياب التأثير الموهم

58. أي من التأثيرات التالية للمسكنات الأفيونية أكثر احتمالاً أن تظهر خلال تفعيل المستقبلات mu؟
(A) تثبيط السعال
(B) ارتفاع في الضغط القسم PCO_2 الشرياني
(C) الاقياء
(D) التركين
(E) توسع وعائي

59. تؤدي أحياناً الأدوية المحدثة للمرح والسعادة إلى الاعتماد أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث اعتماد فيزيائياً؟
(A) Amphetamine
(B) Cocaine
(C) Heroin
(D) Mescaline
(E) Secobarbital

60. هذا العامل يعتبر الآن الدواء الأول المفضل في تدبير صرع الغيبوية بالإضافة للصرع الجزئي، الصرع المعمم الأساسي والقوى الارتجاجي.
(A) Carbamazepine
(B) Clonazepam
(C) Ethosuximie
(D) Phenytoin
(E) Valproic acid

61. إذا تناول أحد المرضى الـ amitriptyline ومريض آخر تناول chlorpromazine، فإن كلاهما من المحتمل أن يعاني:
(A) إلعاب زائد
(B) سوء وظيفة خارج هرمية
(C) تثدي

(D) ازدياد حركية المعدة والأمعاء

(E) هبوط ضغط انتصابي

62. تتعلق البيانات التالية بالفعالية النسبية للأدوية المفترض استقصاءها كحاصرات لنواقل الأغشية (أجهزة عود الالتقاط) من أجل ثلاثة نواقل عصبية في الـ CNS.

اسم الدواء	التأثيرات الحاصرة لنواقل الجملة العصبية المركزية		
	Dopamine	Serotonin	Norepinephrine
UCSF1	+++	لا	لا
UCSF2	+++	++++	++
UCSF3	لا	++	++
UCSF4	لا	+++	++
UCSF5	+	+	لا

المفتاح: عدد إشارة (+) يشير لشدة التأثيرات الحاصرة.

أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يكون فعّال في معالجة اضطرابات الاكتئاب الرئيس، ولكن أيضاً ربما يسبب تأثيرات غير مرغوبة ملحوظة تشمل اضطراب الأفكار، توهمات، إهلاسات وزورانية؟

(A) UCSF1
(B) UCSF2
(C) UCSF3
(D) UCSF4
(E) UCSF5

63. امرأة مطلقة عمرها 38 عاماً، تعيش لوحدها، زارت طبيبها النفسي لأنها كان مكتئبة. تشمل أعراضها تقييم ذاتي متدني مع اجترار متكرر لأمورها غير الهامة مع فرط نوم. كانت hyperphadic وتعاني من شعور ثقل في أطرافها. وضع التشخيص البدئي كاضطراب اكتئابي أساسي مع أعراض لا نموذجية. بدأ العلاج بالـ amitriptyline، ولكن بعد 2 شهر لم تتحسن المريضة بشكل هام. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون ذو قيمة علاجية عند هذه المريضة المصابة بالاكتئاب؟

(A) Buprenophine
(B) Diazepam
(C) Paroxetine
(D) Methylphenidate
(E) Risporidone

64. لم يظهر التقييم النفسي للمريضة بعد 6 أسابيع معالجة بمثبط مونوأمينواكسيداز (MAOI) أي تحسن. ووصف لها الطبيب النفسي الآن Fluoxetine حيث بدأت به المريضة منذ يومين بعد إيقافها لآخر جرعة من MAOI. بما أن MAOIs المستعملة كمضادة للاكتئاب تستمر تأثيراتها لمدة أسبوعين أو أكثر بعد إيقاف العلاج بها، النتيجة الأكثر احتمالاً لإعطاء الـ fluoxetine بأنه سوف يسبب

(A) تحسن سريع في أعراضها الاكتئابية
(B) شذوذات في تخطيط القلب الكهربائي
(C) سوء وظيفة خارج هرمية
(D) متلازمة السيروتونين
(E) زيادة وزن

65. يمتلك الفينوتيازينات تأثيرات مختلفة على أنواع مختلفة من المستقبلات. ولكن لا يبدو أنها تتداخل مع مستقبلات:

(A) Dopamine
(B) Histamine
(C) Nicotine
(D) Norepinephrine
(E) Muscarine

66. أي من العبارات التالية حول عسرة الحركة الآجل أكثر صحة؟

(A) يمكن أن تخف الأعراض بازدياد الجرعة الدوائية لمضاد النفاس
(B) يمكن إنقاص شدتها بإعطاء أدوية حاصرة لمستقبل الموسكاريني
(C) تحدث خلال الأسابيع الأولى من المعالجة بالأدوية المضادة للنفاس
(D) من المحتمل أن يفاقم الـ clozapine الأعراض
(E) هي اضطرابات حركية شبيهة بداء باركنسون

67. مريض نفسي يتناول أدوية تطور لديه رجفان، ضخامة درق وازدياد الكريات البيض. الدواء الذي تناوله أكثر احتمالاً أن يكون:

(A) Clomipramine (B) Haloperidol
(C) Imipramine (D) Lithium
(E) Sertraline

68. آلية تأثير البنزوديازيبينات هي
(A) تفعيل مستقبلات الـ $GABA_B$
(B) معاكسة مستقبلات الغليسين في النخاع الشوكي
(C) حصر تأثيرات حمض الغلوتاميك
(D) ازدياد ناقلية شاردة الكلور بتوسط الـ GABA
(E) تثبيط الـ GABA أمينوترانسنيراز

69. الدواء الذي يستعمل في معالجة داء باركنسون وسوف ينقص من التأثيرات الجانبية خارج الهرمية للمنعشات العصبية هو

(A) Amantadine (B) Levodopa
(C) Pergolide (D) Selegiline
(E) Trihexyphenidyl

70. بعد تناول جرعة كبيرة جداً من البنزوديازيبين، ثم قبول المريض في المشفى. أي من الآتي غير محتمل أن يكون ذو قيمة علاجية في تدبير هذا المريض؟

(A) إعطاء الـ naloxone (B) غسيل معدة إذا وضع الأنبوب
(C) الإعطاء الوريدي للـ flumazenil (D) حماية الطرق الهوائية
(E) دعم التهوية

71. رجل عمره 65 عاماً مصاب بتجرثم الدم سوف يعالج بمشاركة الصادات تضم الأميكاسين في النظام الدوائي، فهو غير محتمل أن يؤثر ضد

(A) *المصوانيات الهشة* (B) *الاشيريشيا الكولونية*
(C) أنواع الانتروباكتر (D) *الكلبسيلا الرئوية*
(E) *المتشارية الذابلة*

72. إذا تسببت عصية سلبية الغرام هوائية في تجرثم الدم وقد أثبت أنها مقاومة على الأمينوغلوكوزيدات، فإن آلية المقاومة أكثر احتمالاً أن تكون ناجمة عن
(A) تبدل طريق تركيب الفولات الجرثومي
(B) نقص تراكم الدواء داخل الخلوي
(C) تعطيل الدواء بمجموع الترانسفيراز الجرثومي
(D) تحريض تركيب البيتالاكتاماز
(E) إنتاج مركبات الـ thiol اللاقطة للدواء

73. خصائص إعطاء جرعة واحدة من الامينوغلوكوزيدات مقارنة مع الطرق الاعتيادية للجرعة (كل 6-12 ساعة) تشمل
(A) نقص التقاط الدواء من قبل قشر الكلية
(B) نسبة المستويات المصلية الذروية للدواء (peak) إلى (MIC) التركيز المثبط الأدنى للدواء تكون أعلى
(C) التأثير المتأخر للصادة
(D) جميع ما ذكر أعلاه
(E) ليس جميع ما ذكر

74. تنتج البيتالاكتاماز من قبل سلاسلات *المستدمية النزلية، الموركسيلات النزلية. والنسيريا البنية* المسؤولة عن المقاومة ضد البنسلين G. أي من الصادات التالية أكثر احتمالاً أن يكون فعّالاً ضد جميع سلالات من متعضيات السلالات المذكورة أعلاه؟

(A) Ampicllin (B) Ceftriaxone
(C) Clindamcin (D) Gentamicin
(E) Piperacillin

العبارات 75-76: مريض عمره 36 عاماً قبل بالمشفى بعد أذيات نتيجة حادث سيارة تطور لديه بعد عدة أسابيع انتان مجاري بولية ناجم عن *العصيات الزرق*. يشمل الدواء الحالي المستعمل لدى هذا المريض المسكنات الافيونية

والـ Ibuprofen من أجل الألم. تشمل القصة الدوائية السابقة للمريض اندفاع شديد تالي للمعالجة بالـ cefactor من أجل التهاب أذن وسطى. تظهر البيانات التالية حساسية المستعمرات الجرثومية تجاه الصادات المعزولة من مصادر بولية في المشفى:

	نسبة حساسية المستعمرات المعزولة من مصادر بولية				
اسم المتعضية	Ampicillin	Ciprofloxacin	Tobramycin	Cefipime	Ticarcillin–Clavulanate
الايشريشيا الكولونية	50	99	98	100	50
الكليبسيلا الرئوية	5	100	99	100	50
المتقلبات الراجية	90	98	998	100	90
العصيات الزرق	0	89	90	94	90
المتشارية الذابلة	8	70	80	85	82
العنقودية المذهبة	13	67	0	0	13
العنقودية البشروية	14	67	0	0	12

75. إذا تم وصف جرعة وحيدة من الدواء لهذا المريض فإن الاختيار الأكثر ملاءمة بالاعتماد على الفعالية والأمان هو

(A) Ampicilin
(B) Cefipime
(C) Ciprofloxacin
(D) Ticarcillin- Clavulanate
(E) Tobramycin

76. بما أن نسبة الوفيات تصل تقريباً إلى 50٪ عند المرضى الذي لديهم انتان دم بالعصيات الزرق، فينصح عادة باستعمال بالصادات المعروفة بفعاليتها التساندية ضد هذه المتعضيات الدقيقة. أي من الصادات الثنائية التالية معروفة بتساندها ضد *العصيات الزرق*؟

(A) Ampicillin + tobramycin
(B) Cefipime + Vancomycin
(C) Ciprofloxacin + ampicillin
(D) Tobramycin + ticarcillin
(E) Trimethoprim + sulfamethoxazole

77. أم عمرها 24 عاماً لديها رضيع صغير، عولجت بالسيبروفلوكساسين من أجل انتان مجاري بولية. بإعطاء معلومات للمريض حول السيبروفلوكساسين أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) توافق أخذ مضادات الحموضة قد يتداخل في الامتصاص الهضمي مع السيبروفلوكساسين
(B) سوف يؤثر السيبروفلوكساسين ضد أخماج الخمائر المرافقة
(C) إذا كانت مرضع، يتوجب عليها إيقاف الإرضاع خلال تناول السيروفلوكساسين
(D) يحدث التهاب الأوتار لدى بعض المرضى
(E) قد يزيد الدواء من التأثيرات المنبهة للكافئين

78. امرأة عمرها 19 عاماً مصابة بالتهاب جيوب متكرر عولجت بمختلف الصادات في مناسبات متعددة. خلال الكورس العلاجي لإحدى المعالجات ظهر لديها إسهال شديد وتم قبولها بالمشفى. أظهر تنظير السين والمستقيم وجود التهاب كولون واثبت وجود أغشية كاذبة نسيجياً. أي من الأدوية التالية الموصوفة من طريق الفم أكثر احتمالاً أن تكون فعّالة في معالجة التهاب الكولون الناجم عن *المطثيات الصعبة*؟

(A) Ampicillin
(B) Cefazolin
(C) Clindamycin
(D) Metronidazole
(E) Teracycline

99. في تدبير مريض الإيدز، تستعمل السلفوناميدات غالباً مشاركة مع مثبطات الفولات ريوكتاز. ولكن مثل هذه المشاركة تمتلك فعالية قليلة ضد

(A) *الاشيريشيا الكولونية*
(B) أنواع النوكارديا
(C) *المتكيس الرئوي الكاريني*
(D) *التوكسوبلاسما القوندية*
(E) *اللولبية الشاحبة*

العبارات 80-81: مريضة مصابة بانتقالات كوريوكارسينوما عولجت بالبدء بالميتوتركزات مع الدكيتوميسن ومن ثم بمشاركة السيزبلاتين مع الفنكرستين في كل من النظامين العلاجيين ثم الوصول للجرعة العظمى حتى وصلت السمية التي حُددت بـال 2 لغاريتم من تناقص عدد الصفيحات الدموية تم مراقبة تأثيرات العلاج بقياس الغونادوترومين الكوريوني (المشيمي) (UCG، U/بول 24 ساعة)، كما هو مشاهد في البيانات أدناه.

النظام العلاجي	الغونـادوتروبين الكوريونـي (وحدات/24 ساعة) البدئي	بعد المعالجة
Methotrexate + dactinomycin	10^8	10^5
Cisplatin + Vincristine	10^7	10^3

80. أي من العبارات التالية حول هذه البيانات أكثر صحة؟
(A) التأثير الأعظمي للميتوتركيزات مع الدكيتوميسين كان 2 لغاريتم تناقص في معايرة UCG
(B) الدواء المحرض لتغيرات في معايرة UCG يتناسب مباشرة مع تناقص عدد الصفيحات الدموية
(C) التأثير الأعظمي للسيزبلاتين والفنكرستين كان 4 لغاريتم تناقص في معايرة UCG
(D) التأثيرات الدوائية المضادة للسرطان على معايرة UCG لها علاقة مباشرة مع الموت الخلوي
(E) المعايرة الأخيرة لـ UCG تظهر بأن المريضة قد شفيت

81. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعمل في هذه الحالة خاطئة؟
(A) السمية القلبية لـ dactinomycin هي سمية محدودة بالجرعة
(B) تستعمل المعالجة المنقذة بالـ Leucovoorin عند المرضى المعالجين بالـ methotrexate
(C) إن الميتوتركزات والفنكرستين كلاهما من الأدوية النوعية للحلقة الخلوية
(D) سوف تستخدم الإماهة بمحلول ملحي خلال المعالجة بالسيزبلاتين لإنقاص من السمية الكلوية
(E) نظام السيزبلاتين مع الفنكرستين من المحتمل أن يكون ذو سمية عصبية

82. طالب أجنبي عمره 20 عاماً يحضر في كلية في كاليفورنيا سوف يعالج من أجل سل رئوي مكتسب بينما كان يعيش في جنوب شرق آسيا. باستثناء المقاومة الدوائية، يشمل النظام العلاجي بالصادات الايتامبتول، ايزونيازيد (مع إعطاء فيتامين B_6)، بيرازينامايد والريفامبين. تبين أن مرضه يستجيب جيداً للنظام العلاجي والنتائج المخبرية البيولوجية تظهر وجود تحسس للأدوية، فسوف يكون من الملائم بعد شهرين أن
(A) يبدل نظامه العلاجي إلى الوقاية بالايزوينازيد
(B) إيقاف البيرازينامايد
(C) تقييم الوظيفة العينية
(D) مراقبة فعالية الأميلاز
(E) إيقاف تناول فيتامين B_6

83. أي من العبارات التالية حول الحرائك الفارماكولوجية للأدوية المضادة للفطور صحيحة؟
(A) يحصر الامفوترسين B تحول الـ Lansterol إلى ergosterol
(B) الـ Flucytosine هو الدواء المفضل في الوقت الحالي في داء المبيضات المريئي
(C) يثبط الـ Griseofulvin السيتوكروم P450 الكبدي
(D) يرتبط الـ Ketoconazole مع الـ ergosterol ليشكل مسامات ضعيفة في الأغشية الخلوية الفطرية
(E) الـ Fluconazole من طريق الفم يستعمل وقائياً ضد التهاب السحايا الفطري

العبارات 84-85: طالب كلية عمره 20 عاماً أحضر إلى غرفة الإسعاف بعد تناوله جرعة مفرطة من دواء بدون وصفة طبية. المريض كان مرتبك ويميل للنعاس. ولديه فرط تهوية هو متجفف الآن مع ترفع حروري. تبين التحاليل المصلية وجود فجوة شاردية anion gap من الحماض الاستقلابي.

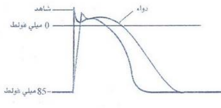
84. السبب الأكثر احتمالاً لهذه العلامات والأعراض هو جرعة مفرطة من
(A) Aspirin
(B) Acetaminophen
(C) Dextromethorphan
(D) Diphenhydramine
(E) Ethanol

85. في تدبير هذا المريض أي من الإجراءات التالية من غير المتحمل أن تكون ذات قيمة علاجية؟
(A) قلونة البول
(B) إصلاح الاحمضاض الاستقلابي والاضطراب الشاردي
(C) غسيل المعدة بوضع أنبوب رغامي
(D) التحال الدموي، إذا لم يسيطر على pH أو العلامات العصبية المركزية بثبات
(E) معالجة بالـ acetylcysteine

86. أم شابة مرضعة لوليدتها عمرها 2 شهر. أي من الحالات الدوائية التالية أكثر احتمالاً أن تكون آمنة عند المرضع؟
(A) Doxycycline من أجل داء لايم
(B) Metronidazole من أجل داء المشعرات
(C) Nystatin من أجل أخماج الخمائر (yeast)
(D) Phentermine من أجل إنقاص الوزن
(E) Triozlam المستعملة كحبوب منومة

87. الوقاية الكيميائية للمسافرين إلى المناطق الجغرافية الموبوءة *بالمصورات المنجلية* المقاومة على الكلوروكين من المفضل أن تكون باستعمال
(A) Atovaqyuone
(B) Mefloquine
(C) Primaquine
(D) Pyrmethamine + sulfadoxine
(E) Quinine

88. تم عزل ليف بوركنجي القلبي من قلب حيوان ووضع في حجرة تسجيل. تم تعليق أحد خلايا بوركنجي بناقل كهربائي مجهري وتم تسجيل كمون العمل حيث تم إجراء تنبيه واحد في الثانية. يظهر الشكل تمثيل لكمون العمل الشاهد باللون الأسود. بعد التوازن، ثم إضافة الدواء إلى سائل التغذية خلال متابعة التسجيل يظهر الشكل تمثيل لكمون العمل ثم الحصول عليه في ذروة (peak) تأثير الدواء كتعزيز لكمون العمل (الملون). حدد الدواء من القائمة التالية:



(A) Amiodarone
(B) Bretylium
(C) Diltiazem
(D) Flecainide
(E) Fluoxetine
(F) Lidocaine
(G) Nitroglycerin
(H) Propranolol
(I) Sotalol
(J) Verapamid

89. عند المرضى المصابين بداء الورم الحبيبي المزمن أي من العوامل التالية تزيد من تركيب TNF، مؤدية إلى تفعيل البلعمة؟
(A) Aldesleukin
(B) Cyclosporine
(C) Filgrastim
(D) Infiximab
(E) Interferon gamma

90. امرأة عمرها 43 عاماً أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى من قبل أخاها، من خلال زيارته لمنزلها الذي تعيش فيه وحدها تميل للنعاس، مع اضطراب الكلام. المريض لديها قصة طويلة من المشاكل النفسية المعالجة، وقد خشي أخاها بأنها قد تكون تناولت جرعة مفرطة من واحدة أو أكثر من أدويتها الموصوفة لها:

أظهر الفحص الفيزيائي عدم انتظام النظم القلبي، تنفس سطحي، تثبيط أصوات الأمعاء، توسع حدقة، وفرط حرارة. بين ECG ازدياد عرض مركب QRS مع تبدلات بموجة T. إذا كانت هذه المريضة قد تناولت جرعة دوائية مفرطة، فالعامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:

(A) Clozapine
(B) Fluoxetine
(C) Lithium
(D) Thioridazine
(E) Zolpidem

91. لقد أصبح الانسمام بالكوكائين مشكلة شائعة في غرف الإسعاف في المشفى. أي من الأدوية التالية من غير المحتمل ان تكون ذات قيمة في تدبير فرط جرعة الكوكائين؟

(A) Dantrolene
(B) Diazepam
(C) Lidocain
(D) Naltrexone
(E) Nitroprusside

العبارات 92-93: مريض عمره 30 عاماً بالمشفى مصاب بالايدز، تعداد CD4 50/ ميكروليتر. عولج بمضادات للروتافيروس عالي الفعالية (HAART) المؤلفة من zidovudine (ZDV)، Lamvudine (3TC)، وindinavir. وأدوية أخرى أضيفت لهذا المريض تشمل acyclovir، clarithromycin، foscarnet، rifabutin، و-trimethoprim-sulfamethoxazole.

92. أي من العبارات التالية حول التدبير الدوائي لهذا المريض صحيحة؟

(A) الـ acyclovir فعّال جداً في أخماج CMV
(B) الـ Foscarnet أو فعالية ضد سلالات TK⁻ من HSV
(C) يحرض Indinavir تشكل الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(D) إن التهاب البنكرياس سمية محددة بالجرعة لـ Zidovudine
(E) سوف لن يكشف RNA الفيروسي في دم هذا المريض

93. لا تفيد جميع الأدوية التي وصفت لهذا المريض في الوقاية أو المعالجة ضد الأخماج الانتهازية الناجمة عن:

(A) *المبيضات البيض*
(B) *الفيروس المضخم للخلايا*
(C) *المتفطرات الطيرية داخل الخلايا*
(D) *المتكيس الرئوي الكاريني*
(E) *التوكسوبلاسما القوندية*

94. بعد حفلة طوال الليل، تم إحضار رجل عمره 38 عاماً لغرفة الإسعاف في الخامسة صباحاً من قبل أصدقائه. في الساعات المبكرة من الصباح أصبح المريض سعيد جداً ومثار وكثير الكلام. بعد ساعة واحدة أصبح مصاباً بالدوار وشاحب تماماً وتم أصيب بالإقياء. لاحظا أصدقائه فيما بعد أن شفاهه وأصابعه أصبحت ذات حركات نفضية سريعة وبدأ عليه الأهلاس. أظهر الفحص الفيزيائي في المشفى رجل جيد اللباس ومظهر يدل على الثراء وهو مثار جداً وغير متناسق. كان ضغط الدم لديه 110/180 ملم ز، نظم القلب 100/دقيقة. ونظم التنفس 20/دقيقة. الأعراض والعلامات الأخرى تشمل شحوب جفاف أغشية الفم، توسع حدقة، فرط حرارة وازدياد المنعكسات الوترية العميقة. التشخيص البدئي المعقول في هذه الحالة بأن المريض متسمم بالـ

(A) Cocain
(B) Ethanol
(C) Flunitrazepam
(D) Hashish
(E) Heroin

95. أي من التالي أقل احتمالاً أن تكون من خصائص الانسمام المزمن بالرصاص؟

(A) تنخر أنبوبي حاد
(B) العقم
(C) وذمة رئة نزفية
(D) فقر دم ضد الكريات
(E) شلل العصب الكعبري

96. أي من العبارات التالية حول الـ reserpine خاطئة؟

(A) يحصر آلية الحامل المتوضع في غشاء الناقل الشبكي للحويصلات الخازنة
(B) يسبب بجرعاته العالية أعراضاً تشبه الاضطراب الاكتئابي الشديد
(C) مشتق من مصدر نباتي

(D) ارتفاع الضغط الشرياني هو استطباب لاستعماله، ولكن نادراً ما يستعمل الآن

(E) يستعمل في تدبير الفيوكروموسيتوما

97. أي من العوامل التالية تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني هو طليعة دواء تتحول إلى الشكل الفعال في الدماغ؟

(A) Clonidine
(B) Doxazosin
(C) Methylopa
(D) Nitroprussiule
(E) Verapamil

98. أي من العبارات التالية حول الكوكائين خاطئة؟

(A) يحصر أقنية الصوديوم في الأغشية المحورية

(B) يزيد الضغط الدموي نتيجة قدرته على تحرير النورابين نفرين من النهايات العصبية الودية

(C) قد يحدث بالجرعات العالية اضطراب نظم قلبي

(D) مشتق من مصدر نباتي

(E) تطبيقه الموضعي قد يفيد كمخدر مرضعي ومحدد للنزف

99. إن تناول المحار خلال الـ red tide (نتيجة أنواع الكثيرة من dinoflagellate) لا ينصح به. وذلك لأن المحار من المحتمل أن يحتوي

(A) الزرنيخ
(B) ذيفان البوتيللي
(C) سيانيد
(D) Saxitoxin
(E) Tetrodotoxin

100. أي من العبارات التالية حول حاصرات مستقبلات بيتا الأدرنرجية خاطئة؟

(A) يجب تفادي حاصرات بيتا غير الاصطفائية عن مرضى الربو القصبي

(B) يتم حصار كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرنرجية بالـ Labetalol

(C) قد يفيد الـ Glucugen في معاكسة التثبيط القلبي المحدث بحاصرات بيتا

(D) تخفي علامات تطور فرط نشاط الدرق

(E) تشمل معالجة الزرق بشكل شائع استعمال الـ Propranolol موضعياً

101. أنثى عمرها 35 عاماً، لم تصبح حاملاً بعد، تعاني منذ شهر من ألم، عدم راحة، تثبيط مزاجي خلال الدورات الطمثية. قد تستفيد من استعمال المثبط الاصطفائي لعود التقاط السيروتونين.

(A) Amitriptyline
(B) Bupropion
(C) Mirtazapine
(D) Paroxetine
(E) Trazodene

102. رجل مدمن على الهيروئين عمره 23 عاماً، أحضر إلى المشفى يعاني من بطء حركة وصلابة عضلية ملحوظة ورجفان، ولسوء الحظ كانت الحركات خارج الهرمية دائمة لديه، حيث أنه كان يتناول هذا العامل السام لخلايا الأعصاب الدوبامينرجية في الجسم المخطط الأسود.

(A) MDMA
(B) MPTD
(C) Ma-huang
(D) Meperidine
(E) Mescaline

103. أي من العبارات التالية حول Pentazocine خاطئة؟

(A) مسكنة على الأقل بشكل يتعادل مع الكودئين

(B) تحدث تركيناً

(C) تصنف كمقلد ومعاكس مختلط

(D) مقلد تام على مستقبلات mu

(E) قد تتداخل مع التأثيرات المسكنة للمورفين

104. رجل مصاب بالفصام عمره 24 عاماً، عولج لمدة سنوات بالهالوبيريدول ولكن أصبحت لديه التأثيرات الشبيهة بداء باركنسون تسوء، أوقف الدواء وبدء بالمعالجة بالـ Olanzapine. أي من العبارات التالية حول المعالجة الجديدة خاطئة؟

(A) قد تحتاج التأثيرات المضادة للفصام عدة أسابيع

(B) تخفف بعض الأعراض السلبية للفصام

(C) تسبب نقص المحببات

(D) تمتلك ألفة عالية تجاه مستقبلات السيروتونين أكثر من مستقبلات الدوبامين في الجملة العصبية المركزية

(E) أقل تأثيراً على وظيفة النخامى من الهالوبيريدول

105. مريض عمره 44 عاماً يعاني من الإدمان الكحولي أدخل ضمن برنامج معالجة للمقيمين حيث يؤكد على معالجة المجموعة وتستعمل عوامل فارماكولوجية. أعطي المريض دواءً ينقص من الرغبة في الكحول، من المحتمل أن يتداخل مع الوظائف العصبية المنظمة للببتيدات الأفيونية. وبما أن الدواء لم يسبب تأثيرات غير مرغوبة إذا تناول المريض المشروبات الكحولية، فيمكن تحديد الدواء على أنه

(A) Bupropion
(B) Disulfiram
(C) Nalbuphine
(D) Naltrexone
(E) Setraline

106. امرأة عمرها 32 عاماً حضرت بألم بطني في الربع السفلي ومفرزات قيحية مهبلية حيث أظهر تلوين غرام وجود عصيات سلبية الغرام. كان التشخيص الأولي مرض حوضي التهابي. أي من العبارات التالية حول هذه المريضة صحيحة؟

(A) الأمينوغلوكوزيدات فعالة ضد اللا هوائيات

(B) Cefoxitin ذات فعالية *ضد العصوانيات الهشة*

(C) تحتاج أخماج الكلاميديا الحوضية الالتهابية لإعطاء الأمبيسلين

(D) إعطاء جرعة وحيدة من Azithromycin عادة شافية

(E) المريضة بالمرض الحوضي الالتهابي يجب أن تقبل في المشفى

107. هذا العامل، الذي يستعمل في المعالجة الكيميائية للمفوما هودجكين، هو محرض فعال للابيضاض

(A) Dacarbazine
(B) Doxorubicin
(C) Prednisone
(D) Procarbazine
(E) Vin blastine

108. يستعملك ال Bleomycin في أنظمة المشاركة الدوائية الأكثر فعالية في المعالجة الكيميائية لكارسينوما الخصية. أي من العبارات التالية حول هذا الدواء صحيحة؟

(A) يؤثر بشكل رئيسي على الطور M من الحلقة الخلوية

(B) مشتق من لحاء أشجار Yew

(C) تثبيط نقي العظام مرتبط بالجرعة

(D) يحدث اعتلال أعصاب محيطي في أكثر من 50٪ من المرضى

(E) قد يحدث ارتشاحات رئوي وتليف

109. حضر طالب في المدرسة العليا بصداع، حمى، وسعال منذ يومين. القشع كان قليلاً وغير قيحي وأظهر تلوين غرام وجود خلايا بيضاء ولكن لم يظهر متعضيات. حيث أن المريض يبدو أنه مصاب بذات رئة لا نموذجية، فيجيب عليه البدء بمعالجته بال

(A) Cefazolin
(B) Clindamycin
(C) Erythromycin
(D) Gentamicin
(E) Trovafloxaein

110. أي من العبارات التالية حول Ciprofloxacn خاطئة؟

(A) مبيد جرثومي ضد المتعضيات المتحسسة عليه

(B) يثبط التوبوايزوميراز الجرثومي

(C) هناك ازدياد في السلالات المقاومة من المكورات الإيجابية الغرام

(D) أثبت أنه آمن خلال الحمل

(E) التهاب الأوتار من التأثيرات الجانبية المحتملة

111. الدواء المفضل في تدبير تخلخل العظام الناجم عن استعمال الستروئيدات القشرية السكرية بجرعة عالية هو

(A) Alendronate
(B) Calcitonin
(C) Mestranol
(D) Oxandrolone
(E) Vitamin D

112. تشمل آلية تأثير ال Cyclosporine

(A) تفعيل ال Calcineurin

(B) الارتباط مع ال Cyclophillin يسبب تثبيط الفوسفاتاز السيتوبلاسمية

(C) حصار مستقبلات الانترلوكن ـ 2 (IL-2)

(D) تثبيط الفوسفوليباز A_2

(E) تثبيط الطلائع المكونة لنقي العظام

113. الانسمامات العارضة بالأسبرين والإيبوفروفين شائعة الحدوث، كلا الدوائين متوفرين دون وصفة طبية (OTC) كأقراص ذات مذاق طيب قابلة للمضغ. في حالات فرط الجرعة الأسبرين أكثر احتمالاً من الإيبوبروفين أن يسبب:

(A) عدم استقرار ذاتي

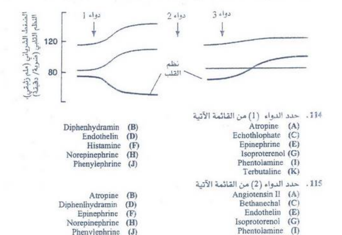
(B) تنخر كبدي

(C) حماض استقلابي

(D) نقص صفيحات

(E) اضطراب نظم قلبي بطيني

العبارات 114-115: مادة مخدرة أعطيت كجرعة وريدية (الدواء 1) بينما تم تسجيل الضغط الانقباضي والانبساطي ونظم القلب، كما هو مبين في الشكل على الجانب الأيسر أدناه. بينما تم إيقاف التسجيل. أضيف الدواء (2) (مركزي). ثم إعطاء الدواء (1) مرة أخرى، كما يظهر الجانب الأيمن من الشكل.



114. حدد الدواء (1) من القائمة الآتية

(A) Atropine	(B) Diphenhydramin
(C) Echothlophate	(D) Endothelin
(E) Epinephrine	(F) Histamine
(G) Isoproterenol	(H) Norepinephrine
(I) Phentolamine	(J) Phenylephrine
(K) Terbutaline	

115. حدد الدواء (2) من القائمة الآتية

(A) Angiotensin II	(B) Atropine
(C) Bethanechal	(D) Diphenlhydramin
(E) Endothelin	(F) Epinephrine
(G) Isoprotorenol	(H) Norepinephrine
(I) Phentolamine	(J) Phenylephrine
(K) Terbutaline	

116. أي من العبارات التالية حول الـ mebendazole خاطئة؟

(A) هو الدواء الأول المفضل في معالجة أخماج الديدان الشصية والدبوسية

(B) يسبب تفاعل مازوتي، الذي ينجم عن المنتجات السامة من الديدان الميتة

(C) يجب تفاديه خلال الحمل

(D) يثبط تراص الأنابيب الدقيقة

(E) يمتلك مؤشر علاجي مرتفع

117. في معالجة قصور الدرق، يفضل التيروكسين عن Liothyronine لأن التيروكسين

(A) يمكن أن يصنع بسهولة أكبر من تقنية تأشب الـ DNA

(B) ذو نصف عمر أطول

(C) يمتلك ألفة أعلى تجاه مستقبلات الهرمون الدرقي

(D) ذو تأثير أسرع

(E) أكثر احتمالاً أن يحسن من مزاج المريض

118. أي من العبارات التالية حول محرضات إفراز الأنسولين خاطئة؟

(A) يحصر أقنية البوتاسيوم في أغشية خلية بيتا البنكرياسية
(B) يؤدي استعمالها المزمن إلى نقص الغلوكاكون
(C) فعالة في النمط الأول والثاني من السكري
(D) قد يكون هبوط سكر الدم شديداً بمركبات السلفونيل يوريا الأكثر قوة
(E) يمتلك الـ Repaglinide بدء تأثير سريع ولكنه ذو مدة تأثير قصيرة جداً

119. امرأة شابة تسأل عن نصيحة كونها قامت بجماع جنسي غير محمي قبل (12) الساعة. بناءً على دورتها الطمثية، تتوقع حدوث الحمل. أي من الأدوية التالية يجب عليها أن تستعمل كمانع حمل ما بعد الجماع؟
(A) Clomiphene
(B) Diethylstilbesterol+ raloxifene
(C) Ethinylestradiol + norethindrone
(D) Flutamide
(E) Letrozole + finasteride

120. فيما يتعلق باستعمال الـ Thiazolidinedione في الداء السكري، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) هي محرضات للأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(B) تتداخل مع مستقبلات Peroxisome-prolifetator-activated
(C) هبوط سكر الدم المشكلة الرئيسية لها، عندما تستعمل كمعالجة وحيدة مفردة في النمط الثاني من الداء السكري
(D) تنقص كلاً من ارتفاع سكر الدم الصيامي وما بعد الطعام
(E) على الرغم من أنه نادر، يسبب troglitazone قصور كبدي

مفتاح الإجابات للامتحان 1*

1. D (5)
2. B (1)
3. B (26)
4. B (20.13.9)
5. A (17)
6. C (16)
7. E (14)
8. E (15.14)
9. A (15.11)
10. A (7)
11. C (7)
12. B (3)
13. D (1)
14. C (9.6)
15. C (27)
16. A (8)
17. B (36)
18. B (15)
19. E (33)
20. A (34)
21. C (12.11)
22. B (12)
23. B (18)
24. A (19.18)
25. A (20)
26. C (36)
27. C (2)
28. C (1)
29. B (3)
30. C (4)
31. A (9 .8 .6)
32. A (33)
33. B (2)
34. D (9)
35. C (8)
36. D (34)
37. B (40)
38. E (10)
39. E (12)
40. E (12)
41. A (15)
42. C (15)
43. D (13)
44. A (13)
45. C (20)
46. D (20)
47. C (11.10)
48. C (16)
49. B (9)
50. E (36)
51. E (21)
52. E (32 .23)
53. B (59 .23 .22)
54. D (24 .3)
55. A (25)
56. C (25 .22)
57. D (36 .31)
58. B (31)
59. D (32)
60. E (24)
61. E (30.29)
62. B (30.29)
63. C (30)
64. D (30)
65. C (29)
66. A (29)
67. D (29)
68. D (22.21)
69. E (29.28)
70. A (59.22)
71. A (51.45)
72. C (45)
73. D (45)
74. B (51.43)
75. E (51.43)
76. D (45.43)
77. B (46)
78. D (51.50 .43)
79. E (53.46)
80. C (55)
81. A (55)
82. B (47)
83. E (48)
84. A (59.36)
85. E (59)
86. C (48)
87. B (53)
88. A (14)
89. E (56)
90. D (59.30)

* الأرقام بين القوسين هي الفصول التي يمكن إيجاد الإجابات فيها.

91. D (58)
92. B (49)
93. A (49.48)
94. A (59.32)
95. C (59.58)
96. E (11.6)
97. C (11)
98. B (9.6)
99. D (6)
100. E (12.11.10)

101. D (30)
102. B (32.28)
103. D (31)
104. C (29)
105. D (32.31.23)
106. B (51.43)
107. D (55)
108. E (55)
109. C (51.44)
110. D (46)

111. A (42)
112. B (56)
113. C (57.36)
114. J (9)
115. I (10)
116. B (54)
117. B (38)
118. C (41)
119. C (40)
120. C (41)

الملحق III

امتحان 2

توجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختبر جواباً واحداً أو متمماً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

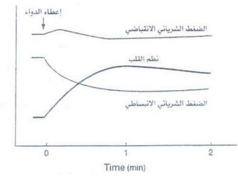
1. أي من الآتي هو تأثير شائع للأدوية المنبهة للموسكارين؟
   - (A) نقص الحركات الحوية
   - (B) نقص إفراز الغدد اللعابية
   - (C) ارتفاع ضغط شرياني
   - (D) تثبيط الغدد العرقية
   - (E) تقبض حدقة
2. أي من العبارات التالية حول nitric oxide خاطئة؟
   - (A) يتركب النتريك أكسيد في البطانة الوعائية والدماغ
   - (B) يتحرر النتريك أكسيد من حويصلات الخزن بتأثير الأستيل كولين
   - (C) يتحرر النتريك أكسيد من الجزيئات ذات مصدر الخارجي مثل ال nitrate و ال nitroprusside
   - (D) يتنبه النتريك أكسيد synthase بواسطة الهستامين
   - (E) يتواجد النتريك أكسيد synthase بشكلين المحرض والبنيوي
3. فيما يتعلق بتوزع الدواء من الدم إلى الأنسجة
   - (A) يعتبر الصبيب الدموي النسيجي عامل هام
   - (B) قابلية انحلال الدواء في النسيج عام هام
   - (C) تركيز الدواء في الدم عامل هام
   - (D) حجم (volume) النسيج عامل هام
   - (E) جميع ما ذكر أعلاه عوامل هامة
4. المستقبلات التي تتواصل بتفعليها مع تفعيل التيروزين كيناز داخل الخلوية تكون نموذجاً ل
   - (A) مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية
   - (B) للبروتين G المرتبط
   - (C) مستقبلات الأنسولين أو عامل النمو البشروي
   - (D) مستقبلات الستروئيدات
   - (E) مستقبلات الفيتامين D
5. مريض مصاب باضطراب نظم قلبي سوف يتناول الليدوكائين بتسريب ثابت، التركيز البلاسمي المستهدف 3 ملغ/دل. المقاربات الحرائيكة الفاماكولوجية لليدوكائين في مجموع السكان هي V_d = 70 ليتر، Cl = 356 ليتر/ساعة، و $t_{1/2}$= 1.4 ساعة. بدأ تسريب الوريد. ثم قياس التركيز البلاسمي بعد 28 ساعة وكانت 1.5 ملغ/ليتر. هذا يشير إلى أن التركيز البلاسمي النهائي لحالة الثبات (SS) عند هذا المريض سوف يكون
   - (A) 1.5 ملغ/دل
   - (B) 2.0 ملغ/دل
   - (C) 3.0 ملغ/دل
   - (D) 6.0 ملغ/دل
   - (E) عدم كفاية المعطيات
6. دواء جديد سوف يقيم. قبل البدء بتجربته على الإنسان، تتطلب قوانين ال FDA الآتي:
   - (A) أن يدرس الدواء عند ثلاثة أنواع من الثديات
   - (B) جميع البيانات السمية الحادة والمزمنة عند الحيوان يجب أن تقدم إلى ال FDA
   - (C) يجب أن يكون الدواء آمن عند الحيوانات المصابة بالمرض المستهدف (المراد معالجته)
   - (D) يجب أن يظهر الدواء أنه خال من التأثيرات المسرطنة
   - (E) يجب أن تدرس تأثيرات الدواء على الإنجاب (reproduction) على الأقل في نوعين من الحيوانات
7. الدواء الذي يحصر تأثير التسريب الوريدي البطيء للفنيل إفرين على نظم القلب هو

(A) Atropine (B) Haloperedol
(C) Physostigmine (D) Pilocarpine
(E) Propranolol

8. قبل المريض في غرفة الإسعاف ولديه هبوط ضغط انتصابي مع دلائل تشير لوجود لنزف هضمي. أي من الآتي أكثر صحة في وصف الاستجابة الذاتية لهذا النزف؟
(A) تباطىء نظم القلب، توسع الحدقة، جلد رطب
(B) تسرع نظم القلب، توسع حدقة، جلد رطب
(C) تباطىء نظم القلب، جلد جاف، ازدياد أصوات الأمعاء
(D) تسرع نظم القلب، جلد جاف، تقبض حدقة، ازدياد أصوات الأمعاء
(E) تسرع نظم القلب، تقبض حدقة، جلد دافئ

9. رجل عمره 65 عاماً مصاب بزرق مفتوح الزاوية. الدواء الأقل احتمالاً أن يكون ذو قيمة علاجية في هذه الحالة هو
(A) Acetazolamide (B) Epinephrine
(C) Isoproterenal (D) Pilocarpine
(E) Timolol

10. دواء جديد تم إعطاؤه لمجموعة متطوعين أصحاء. إعطاء جرعات وريدية منه سببت تبدلات في الضغط الدموي ونظم القلب مبينة في الشكل أدناه. المستقبلات التي يمكن أن تكون ذات ألفة كبيرة تجاه الدواء الجديد هي
(A) α_1، α_2 و B_1 (B) α_1، α_2 فقط
(C) B_1 و B_2 فقط (D) M_3 الموسكارينية فقط
(E) N_N النيكوتينية فقط



11. صبي عمره 14 عاماً تطورت لديه علامات تأق بعد حقنة بالبنسلين في مكتب الطبيب. إذا تم إعطاء الايبي نفرين حقناً وريدياً ، أي من التالي أقل احتمالاً؟
(A) توسع القصبات
(B) فرط بوتاسيو الدم
(C) هبوط سكر الدم
(D) ازدياد الكريات البيض
(E) تسرع القلب

12. إن تسريب الفنتولامين داخل السائل الدماغي الشوكي عند حيوان التجربة سوف يقي من التأثير الخافض للضغط الشرياني لـ
(A) Clonidine
(B) Enalapril
(C) Guanethidine

(D) Reserpine
(E) Trimethaphan

العبارات 13-14: أتى رجل عمر 52 عاماً يعمل في التمديدات الصحية إلى المكتب يشتكي من بدء متقطع من الألم الصدري، وصف كإحساس ضغط ثقيل فوق القص يأتي على الجهد ويختفي بعد 15 دقيقة عندما يتوقف. بعد كامل الفحص الفيزيائي والتقييم التالي، وضعت تشخيصك بأنه خناق جهدي.

13. فيما يتعلق بالمعالجة الدوائية لهذا المريض، أي من التالي يصف بدقة التأثير المفيد للنتروغليسرين في حالته؟
(A) توسع الشرينات الإكليلية ينقص المقاومة ويزيد صبيب الدم الإكليلي عبر الأنسجة ناقصة التروية
(B) توسع الشرينات المحيطية يزيد من عمل القلب
(C) توسع الأوردة الجهازية ينجم عنه تناقص حجم القلب الانبساطي
(D) ازدياد السيالات الودية (outflow) يزيد ن الصبيب الإكليلي
(E) تسرع القلب يزيد من الصبيب الإكليلي في الانبساطي

14. دواء مفيد في الخناق ولكنه يسبب إمساكاً، ووذمة، وازدياد حجم القلب هو
(A) Diltiazem
(B) Hydralazine
(C) Isosorbide dinitrate
(D) Nitroglycerin
(E) Propranolol

15. دواء ملاءم لإحداث زيادة قليلة (5-15 دقيقة) في المقوية المبهمية للقلب هو
(A) Digoxin
(B) Edrophonium
(C) Ergotamine
(D) Pralidoxime
(E) Pyridostigmine

16. مريض عمره 30 عاماً لديه قصة داء سكري من النمط I أتى إليك يشتكي من نفخة وتجشؤها حامضي بعد الوجبات. حدثت الإقياء بعد الوجبات في العديد من المناسبات. أظهر التقييم تأخر إفراغ المعدة وشخصت له اعتلال معدة سكري. أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر فائدة لهذا المريض؟
(A) Famotidine
(B) Metoclopramide
(C) Misoprostol
(D) Omeprazolle
(E) Ondansetron

17. الأدوية التي تحصر مستقبل α في الخلايا المتأثرة في النهايات العصبية الأدرنرجية
(A) تعاكس تأثيرات الـ Isoproterenol على نظم القلب
(B) تعاكس بعض تأثيرات الـ Epinephrine على ضغط الدم
(C) تعاكس تأثيرات الـ Epinephrine على الأدنيل سيكلاز
(D) تسبب توسع حدقة
(E) تنقص مستويات غلوكوز الدم

العبارات 18-19: رجل شريك في المبيعات عمره 47 عاماً تطور لديه اعتلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتقاني شديد وصف الديجوكسين لحالته. إضافة لأعراض وعلامات قصور القلب، أصبح مكتئب بشدة حول حالته ذات الإنذار السيء.

18. الوصف الأكثر دقة لألية الديجيتال في قصور القلب الاحتقاني هو
(A) إنقاص الوارد من الصوديوم ينجم عن ازدياد مخازن الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية
(B) حصار مضخة الصوديوم ينجم عنه ازدياد الكلسيوم عبر أقنية الكالسيوم
(C) حصار ناقل البوتاسيوم ينجم عنه ازدياد بوتاسيوم داخل الخلية
(D) خيوط الأكتين ميوزين تكون حساسة للكالسيوم
(E) ازدياد الوارد من دخول الكالسيوم يسبب ازدياد تحرر الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية

19. بعد 6 أشهر من المعالجة بالديجوكسين، حاول المريض الانتحار بابتلاعه 75 مضغوطة (قرص) من الديجوكسين (0.25 ملغ كل منها). كشف من قبل زوجته و أحضرته إلى المشفى إلى غرفة الإسعاف بمساعدة

رجال الإسعاف (Paramedics) . لأن ضغط الدم 50/100، نظم القلب 40/دقيقة، يجب أن يعالج الانسمام الناجم عن فرط جرعة الديجوكسين الانتحارية بال:

(A) وصف أضداد الديجوكسين
(B) وصف الفينتوين وريدياً
(C) وصف بيكربونات الصوديوم
(D) حقن مغنزيوم المصل
(E) رفع بوتاسيوم المصل إلى7 مئك/ليتر

العبارات 20-21: امرأة عمرها 70 عاماً سقطت منذ عامين وكسرت وركها. وسوف تعالج الآن من ارتفاع الضغط الدموي 100/170 ملم ز.

20. عند معالجة ارتفاع الضغط الشرياني بشكل مزمن، فإن هبوط الضغط الانتصابي أكثر حدوثاً بـ

(A) Clonidine
(B) Guanethidine
(C) Hydralazine
(D) Prazosin
(E) Propranolol

21. أي من الآتي يترافق بهبوط الضغط الانتصابي فقط خلال الجرعات الأولى القليلة فقط؟

(A) Clonidine
(B) Guanethidine
(C) Hydralazine
(D) Prazosin
(E) Propanolol

22. أي من العوامل التالية أقل حماية للسبيل الهضمي من التقرح الهضمي؟

(A) Antacids
(B) Celecoxib
(C) Cimetidine
(D) Misoprostol
(E) Sucralfate

العبارات 23. 24: امرأة عمرها 52 عاماً قبلت في غرفة الإسعاف بقصة معالجة دوائية من حالات متعددة. شوارد المصل لديها وجدت كالآتي (القيم الطبيعية بين قوسين)

Na^+: 140مئك/ليتر (135-145) K^+: 3 مئك/لتير (3.5-5)
Cl^-: 100 مئك/ليتر (98-107)   PH: 7.50 (7.31-7.41)

23. من المحتمل أن هذه المريضة تتناول

(A) Acetazolamide
(B) Amiloride
(C) Digoxin
(D) Furosemide
(E) Quindine

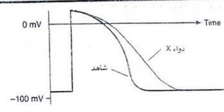
24. أظهرت بعض التحاليل الشاردية (بدون الاهتمام بالسبب) بأن المريضة سوف تصبح أكثر حساسية للتأثيرات السمية لجميع الأدوية التالية عدا

(A) Digoxin
(B) Imipramine
(C) Procaimaide
(D) Quinidine
(E) Warfarine

25. دواء ينقص الضغط الدموي ويمتلك تأثيرات مسكنة ومضاد للتشنج يعطى داخل القناة الشوكية:

(A) Atenolol
(B) Clonidine
(C) Morphine
(D) Nitroprasside
(E) Prazosin

26. تم إعداد عضلة بطنية من خزعة قلبية لتسجيل الأفعال عبر الغشاء في حجرة عضلية معزولة. تم تسجيل كمونات الفعل قبل وبعد تطبيق الدواء X. حدد الدواء X من القائمة التالية



(A) Adenosine
(B) Esmolol
(C) Ibutilide
(D) Quinidine
(E) Verapamil

.27 يمتلك البروبرانولول والهيدralازين أي من التأثيرات التالية الشائعة؟

(A) تنقص قوة القلب
(B) تنقص نتاج القلب
(C) تنقص من وسطي الضغط الشرياني
(D) تزيد من المقاومة الوعائية الجهازية
(E) تسرع القلب

.28 مزارع عمره 54 عاماً لديه قصة حصيات كلوية مؤلمة جداً ومتكررة وذات تواتر منذ خمس سنوات. المعالجة المزمنة الملاءمة لهذا المريض هي

(A) Furosemide
(B) Hydrochlorthiazide
(C) Morphine
(D) Spironolactone
(E) Triameterene

.29 مدير إداري عمره 55 عاماً لديه اعتلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتقاني. عولج المدرات. آلية تأثير الـ Furosemide أفضل ما توصف بأنها

(A) تتداخل بتبادل H^+/HCO_3^-
(B) حصار ناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$
(C) حصار الناقل المساعد Na^+/Cl^-
(D) حصار الانهيدراز كربونيك
(E) تثبيط التمثيل الجيني (المورثي) لـ DNA في الكلية

.30 أي من الببتيدات التالية ليست موسعة للأوعية؟

(A) الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANF)
(B) الببتيد المرتبط بمورثة (جين) الكالسيتونين (CGRP)
(C) الاندروثلين
(D) المادة P
(E) الببتيد المعوي الفعّال المعوي

.31 إن السيكلوأكسيجناز −1 و −2 مسؤولة عن

(A) تركيب البروستاغلاندينات من الآراشيدونيك
(B) تركيب الليكوترونيات من الآراشيدونيك
(C) تحول الـ ATP إلى cAMP
(D) استقلاب تقويضي إلى cAMP
(E) تحول GTP إلى cGMP

العبارات 32-33: طالب عمره 16 عاماً مصاب بالربوالقصبي منذ ثماني سنوات. ازدادت لديه حوادث التقبض القصبي الشديدة حديثاً. طُلب أن تراجع خطة علاجه.

.32 أي من العوامل التالية أقل احتمالاً أن تكون ذات قيمة علاجية في هجمة التقبض القصبي الحادة الطبيعية؟

(A) Albuterol
(B) Ipratropium
(C) Metaproterenol
(D) Nedocromil
(E) Theophylline

.33 أي من التالي هو من تأثير سمي مميز للتيوفيللين؟

(A) حصار أذيني بطيني
(B) بطء قلبي

(C) اختلاجات
(D) شلل المطابقة
(E) جفاف فم

34. لا تشمل المظاهر السمية للمخدرات الموضعية الآتي:
(A) اضطراب نظم قلبي مع وهط (bupivacaine)
(B) اختلاجات (lidocaine)
(C) دوخة تركين (lidocaine)
(D) ارتفاع ضغط شرياني وإسعافي، سكتة دماغية (procaine)
(E) منيل هيموغلوبينما (prilocaine)

35. إجراء التخدير المبكر الذي كان يشمل استعمال السكسونيل كولين والهالوتان لمريض جراحي تطور لديه صلابة عضلية شديدة، ارتفاع ضغط دموي و ارتفاع حرارة. تدبير هذا المريض سوف يشمل غالباً إعطاء.
(A) Baclofen
(B) Cyclobenzaprine
(C) Dantrolene
(D) Naloxone
(E) Tubocurarine

36. رجل عمره 56 سنة قُبل في وحدة العناية الإكليلية باحتشاء عضلة قلبية. وتحاول أن تعمل على حَلّ الانسداد الإكليلي باستعمال عامل حال للخثرة. تشمل القصة المرضية الحديثة إصابة بخمج بلعومي بالمكورات العقدية (من شهر سابق) ونزف من السنخ السني تالي لقلع سني صعب (منذ ستة أشهر سابقة). تشمل قائمة شكواه مرض في البارانشيم الكلوي. يتناول الأسبرين 325 ملغ قرص واحد يومياً منذ ستة سنوات. أي من التالي أكثر صحة؟
(A) بسبب قصته النزفية، فإن جميع حالات الخثرة مضادة للاستطباب
(B) بسبب قصة الخمج بالعقديات، فإن الـ altepiase يحمل خطورة عالية للإصابة بالتأق
(C) بسبب قصة الخمج بالعقديات، فإن الستربتوكيناز سوف يكون أقل فعالية مما هو متوقع
(D) حالات الخثرة سوف تكون ذات خطورة كبيرة لدى هذا المريض بسبب تناول الحديث للأسبرين
(E) يجب عدم استعمال الـ Urokinase لدى هذا المريض المصاب بمرض كلوي

37. أي من الأدوية التالية تتوافق بشكل صحيح مع تطبيقها السريري؟
(A) Erythropoietin: فقر الدم كبير الكريات
(B) Filgrastim: نقص الصفيحات الناجم عن الأبيضاض النقوي
(C) Iron dextran: فقر الدم كبير الكريات الشديد
(D) Ferrous sulfate: فقر الدم صغير الكريات عن الحامل
(E) Folic acid: هيموكروماتوز

38. فيما يتعلق بالتري ميتوبريم سلفاميتوكسازول(TMP-SMZ)، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) فعال ضد بعض سلالات الـ MRSA
(B) تحدث التأثيرات المبيدة للجراثيم من خلال الحصار التسلسلي لتركيب حمض الفوليك
(C) سوف ينقص الـ folinic acid من التأثيرات الجانبية الدموية
(D) تستجيب غالبية أخماج السبيل التنفسي لـ TMP-SMZ حيث تملك فعالية ضد *المكورات الرئوية، المستدمية النزلية والموركسلا النزلية*.
(E) إن مركب بالتري ميتوبريم في الـ TMP-SMZ مسؤول عن تعزيز هبوط سكر الدم المشاهد مشاركة بعض مركبات السلفونيل يوريا في الداء السكري

39. أي من الخصائص المميزة للأدوية المضادة للفطور أقل صحة؟
(A) الـ Amphotericin B: يسبب سمية كلوية معتمدة على الجرعة
(B) الـ Flucytosine: يسبب موت الخلايا الفطرية بإنقاص التيمين (Thymine less)
(C) الـ Ketoconazole: يثبط السيتوكروم P450
(D) الـ Itraconazole: يرتبط مع الأرغوستيرول ويشكل مسامات غشائية صنعية
(E) الـ Terbinafine: علاج فعال في فطار الأظافر.

40. تناقص تعداد CD4 إلى أقل من 200/ميكروليتر عند مريض الإيدز وتم معالجته وقائياً لمنع حدوث ذات الرئة المكتيس الرئوي. أي من الآتي أقل احتمالاً أن يكون فعالاً؟
(A) Atovaquone
(B) Pentamidine
(C) Primaquine
(D) Pyrimethamine + sulfadiazine
(E) Trimethoprim + sulfamethoxazole

41. فيما يتعلق بالأدوية المضادة للطفيليات، أي من العبارات التالية غير صحيحة؟
(A) إن الأخماج الشائعة بالديدان الشريطية عادة ما تستجيب على الـ Praziquantel
(B) الـ Diethylcarbamazine فعال في داء الفيلاريا
(C) استعمل الـ ivermectin في المعالجة الكتلية لداء كلابية الذنب
(D) الـ Metrifonate هو الدواء المفضل في معالجة أخماج الديدان المسودة المعوية
(E) تستجيب الأخماج بالديدان الدبوسية والسوطية بشكل جيد على الـ Mebendazole

42. هذا العامل هو الدواء المفضل في الداء الأميبي الشديد وفي الخراج الكبدي. يتم تفعيله إلى مركبات سمية بتوسط أنزيم البيروفات فيرودكسين أوكسيد ريدكتاز الموجود في الطفيلي.
(A) Diloxanide furoate
(B) Emetine
(C) Iodoquinol
(D) Metronidazole
(E) Paromamycin

43. فتاة عمرها 14 عاماً، أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى من قبل صديقاتها بعد سقوطها من على الحصان واصطدامها بالسياج. لم يظهر أنها تأذت بشكل خطير، ولكن لديها سحجات وخدوش غير نظيفة فوق وجهها وذراعيها. لا تتذكر هذه الفتاة المراهقة أي تمنيع قد أخذته بمرحلة الطفولة المبكرة ولم تعطَ أي لقاح لها منذ 4-5 سنوات من عمرها. هذه المريضة يجب معالجتها بالـ
(A) صاد حيوي واسع الطيف
(B) ذيفان الكزاز والديفتريا
(C) الغلوبولين المناعي للكزاز
(D) ذيفان الكزاز - ديفتيريا مع صاد حيوي واسع الطيف
(E) ذيفان الكزاز - الديفتيريا والغلوبولين المناعي للكزاز

44. مريض شاب مصاب بالمرحلة النهائية من قصور الكلية (ESRD) تم زرع كلية له من قبل قريب معطي متماثل من حيث HLA والكريات الحمراء ABO التصالبية. تم معالجة المريض المستقبل للزرع بالسيكلوسبورين الوقائية من الرفض. أي من العبارات التالية حول هذا الدواء المثبط للمناعة خاطئة؟
(A) ينقص السيكلوسبورين من تمعيل عامل التناسخ للانترلوكن -2
(B) لا يمتلك السيكلوسبرين تأثيرات مباشرة على الاستجابات المناعية بتوسط الخلايا البائية
(C) تثبيط نقي العظام محدد بالجرعة
(D) يحدث سمية كلوية بأكثر من 10٪ من المرضى
(E) قد يحدث اختلاجات في حال الجرعة الزائدة

45. عاصفة ثلجية عنيفة أجبرت عائلة تعيش في رفاهية أن تمكث في شقة سكنية ضعيفة التهوية لعدة أيام. خلال هذا الزمن، تطور لدى جميع أفراد العائلة قليل من الغثيان، صداع، ودوخة. الفتاة الأصغر في العائلة أصبحت مصابة بتخليط ذهني وبدأت تتنفس بسرعة، وثم أصيبت بالإغماء. أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى المحلي. حالة المريضة أكثر احتمالاً أن تكون ناجمة عن
(A) استنشاق أو شم الصمغ
(B) تناول دهانات حاوية على الرصاص (pica)
(C) استنشاق أول أكسيد الكربون
(D) سوء تغذية
(E) تسمم بثاني أكسيد الكبريت

46. مريضة شابة تستعمل مانع حمل فموي سوف تعالج من سل رئوي نصحت أن تستعمل وسيلة إضافية لمنع الحمل حيث أن فعالية العوامل الفموية تنقص عموماً إذا احتوى نظامها العلاجي الآتي:
(A) Amikacin
(B) Ethambutol
(C) Isoniazid
(D) Pyrazinamide
(E) Rifampin

47. أي من العبارات التالية حول التسمم بالمعادن الثقيلة خاطئة؟
(A) قد يحدث التهاب معدة وأمعاء نخري حاد بتناول أقراص الحديد
(B) استعمال succimer الخالب هو التدبير القياسي للانسمام بالنحاس
(C) تناول دهان الـ flaking هو مصدر للانسمام بالرصاص لدى الأطفال اليافعين
(D) إن رائحة الثوم خلال التنفس، وبراز ذو قوام مائي رزي "Rricewater" هي علامات انسمام ناجم عن الزرنيخ غير العضوي
(E) قد يحدث الالتهاب الرئوي بعد استنشاق أبخرة الزئبق

48. يبقى استنشاق أول أكسيد الكربون من الأسباب الرئيسية للوفيات بالتسمم في الـ USA أي من العبارات التالية

حول هذا السم وتدبيره خاطئة؟

(A) إعطاء الأكسجين (100٪) عن طريق كمامة ملاءمة محكمة يجب البدء بها مباشرة

(B) سوف يثبت التشخيص البدئي بقياس المستوى الدموي للكاربوكسي هيموغلوبين

(C) أكسجين مفرط التوتر (2-3) atm يوصى به عادة للمرضى المصابين بشذوذ في ECG، أو مرضى غياب الوعي، أو الحامل

(D) قد يحدث غيوب عصبية دائمة عند الأحياء بالتسممات الشديدة

(E) الأغشية المخاطية الحمراء و أسرة الظفر الصغيرة الهلالية موجودة بأكثر من 90٪ من الحالات

49. أي من العبارات التالية حول صادات الفلوروكينونون خاطئة؟

(A) يشمل طيف السيبروفلوكساسين المضاد للجراثيم العوامل المرضة الشائعة في الجهاز البولي التناسلي والسبيل الهضمي

(B) قد تتداخل الفلوروكنيولونات مع استقلاب الكولاجين

(C) يمتلك Levofloxacin فعالية جيدة ضد العوامل المرضة المسببة لأخماج السبيل التنفسي العلوي

(D) تشمل آليات المقاومة طفرات محددة في الجين (المورثة) على RNA بوليميراز المعتمد على DNA.

(E) يسبب sparfloxacin نسبة عالية من الحساسية للضياء.

50. هذا الناقل العصبي، المتوضع في النخاع الشوكي، هو مثبط للأعصاب الحركية عن طريق ازدياد ناقلية شوارد الكلور.

(A) Acetylcholine

(B) Dopamine

(C) Glycine

(D) Serotonine

(E) Substance P

العبارات 51-52: قام قسم الأبحاث في شركة صيدلانية بتحديد خمس أدوية جديدة ذات تأثيرات حاصرة للمستقبل، يمتلك كل منها فعالية علاجية قيمة. نسبة تأثيراتها الحاصرة تظهر في الجدول التالي. حيث أن كلا من هذه الأدوية محبة للدسم وتستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي، فمن المتوقع أن تمتلك تأثيرات عصبية مركزية

التأثير الحاصر لمستقبلات الجملة العصبية المركزية

الدواء	بيتا ادرنرجيك (B)	كولنرجي موسكاريني (M)	دوبامينرجي (D_2)	(A) GABA
A	++	+++	+++	لا
B	لا	لا	لا	++++
C	لا	++++	+	لا
D	+	لا	+++	+
E	لا	+	+	+

المفتاح: عدد (+) يشير إلى شدة التأثيرات الحاصرة.

51. بناءً على هذه الموجودات المبنية في الجدول أعلاه، أي دواء أكثر احتمالاً أن يفاقم أعراض داء باركنسون؟

(A) دواء A

(B) دواء B

(C) دواء C

(D) دواء D

(E) دواء E

52. بناء على البيانات الموجودة في الجدول أعلاه أي دواء أكثر احتمالاً أن يخفض عتبة الاختلاجات

(A) دواء A

(B) دواء B

(C) دواء C

(D) دواء D

(E) دواء E

53. شاب عمره 20 عاماً أصبح معتمد فيزيولوجياً على الاستعمال غير القانوني لـ secobarbital ("reds"). يعاني من

أعراض سحب شديدة تشمل الغثيان، الإقياء، هذيان واختلاجات دورية. أي من الأدوية التالية سوف لن تخفف هذه الأعراض؟

(A) Buspirone
(B) Cholordiazopoxide
(C) Diazepam
(D) Midazolam
(E) Phenobarbital

54. البنزوديازيبينات أقل فعالية في

(A) أعراض سحب الكحول
(B) نظام التخدير المتوازن
(C) التدبير البدني لفرط جرعة الـ Phencyclidine
(D) اضطرابات الوسواس القهري
(E) رهاب المجتمع

55. تناول شخص محلول مضاد للتجمد يحتوي على الأيتيلن غلوكول وأحضر إلى غرفة الإسعاف في المشفى. أي العبارات التالية حول هذه الحالة من التسمم خاطئة؟

(A) يستطب التحال في المعالجة
(B) من المحتمل أن يوصف الإيتانول في التدبير
(C) الحماض الاستقلابي كثير الاحتمال
(D) بللورات الإكزالات قد تتواجد في البول
(E) سوء وظيفة عينية سوف تشمل بقع بيضاء لامعة (تشبه العاصفة الثلجية)

56. أي من الأدوية التالية تمتلك تأثيرات مضادة للاختلاج بحصرها لأقنية الصوديوم في الأغشية العصبية؟

(A) Acetazolamide
(B) Carbamzepine
(C) Diazepam
(D) Gabapentin
(E) Vigabatrin

57. امرأة شابة تعاني من اختلاجات عضلية ارتجاجية تتناول دواء واحد فعال (حمض الفالبروات) كمعالجة وحيدة. وحيث أنها تخطط للحمل، قد قام طبيبها بتبديل الدواء إلى علاج آخر بديل ذو فعالية قليلة كمشوه للأجنة. أي من الأدوية التالية تكون فعالة ضد الاختلاجات العضلية الارتجاجية ولكن غالباً ما تحدث نعاس شديد لدى المرضى بالجرعة المطلوبة للسيطرة على الاختلاج؟

(A) Carbamazepine
(B) Clonazepam
(C) Ethosuximide
(D) Lamotrigine
(E) Topiramate

58. فيما يتعلق بالتأثيرات الفارماكوديناماتية للمخدرات الموضعية، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

(A) جميع المخدرات الموضعية ذات الروابط الاسترية موسعة للأوعية
(B) تسبب الأميدات نسبة عالية من التفاعلات التحسسية
(C) الأشكال الآخذة للبروتون (شاردة الهيدروجين) من هذه الأدوية تعبر بثبات الأغشية الحيوية.
(D) الأشكال المشردة من المخدرات الموضعية تسبب حصار الأقنية الصوديوم الشاردية معتمدة على الاستعمال
(E) الألياف العصبية نوع A (ألف) حساسة جداً للحصار

59. أحضر مريضة إلى غرفة الإسعاف تعاني من جرعة مفرطة من دواء محظر (غير مسموح به). كانت مثارة، ولديها أفكار مضطربة، تعاني من الزورانية و سماع أصوات. الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن حالتها هو

(A) Gamma - hydroxybutyrate (GHB)
(B) الحشيش (hashish)
(C) الهيروئين (Heroin)
(D) الماريجوانا (Marijuna)
(E) ميث أمفيتامين (Methamphetamine)

60. مريض سوف يخضع لعمل جراحي أعطي دواء مرخي عضلي. لاحظ المخدر هبوط ملحوظ في الضغط الدموي وازدياد مقاومة الطرق الهوائية مباشرة بعد الحقن. الإعطاء الوريدي لـ diphenhydramine يعيد بسرعة الضغط الشرياني وقطر الطرق الهوائية للحالة الأصلية قبل المعالجة. المرخي العضلي المستعمل من المحتمل أنه كان

(A) Atracurium
(B) Baclofen
(C) Diazepam
(D) Tubocurarine
(E) Vecuronium

61. يحتوي الجدول التالي على بيانات حول خصائص مركبين مختلفين تحت الدراسة للاستعمال كمخدرات استنشاقية

خصائص المخدرات الاستنشاقية

المخدر	معامل الانقسام الدم/الغاز	التركيز السنخي الأصغري للمخدر في الأستناع%
A	0.8	9.7
B	1.4	1.46
C	9.8	0.66
D	2.3	0.86
E	1.8	1.76

العامل الأكثر احتمالاً أن يمتلك نسبة الشفاء الأقل من تأثير المخدر هو

(A) المخدر A
(B) المخدر B
(C) المخدر C
(D) المخدر D
(E) المخدر E

62. أي من العبارات التالية حول المسكنات الإفيونية خاطئة؟

(A) تتعاكس التأثيرات المسكنة لـ Methadone بالـ Naloxone
(B) يمتلك الـ Codeine تأثيرات مضادات للسعال بجرعات أقل من الجرعات المسكنة
(C) يمتلك الـ Morphine جاهزية حيوية فموية محدودة
(D) الـ Nalbuphine أقل احتمالاً أن يثبط الوظيفة التنفسية من الـ meperidine
(E) يتطور التحمل تجاه التأثيرات العينية والهضمية بسرعة خلال المعالجة المزمنة

63. التخلف العقلي، صغر حجم الرأس وعدم تطور منطقة منتصف الوجه عند الرضع تترافق مع إساءة الاستعمال المزمن الوالدي لـ:

(A) Amphetamine
(B) Cocaine
(C) Ethanol
(D) Mescaline
(E) Phencyclidine

64. بعد تناول وجبة طعام تحتوي على سمك السردين، الجبنة، والخمر الأحمر، أخذ المريض الدوائي المضاد للاكتئاب فأصبح يعاني من نوبة ارتفاع ضغط شرياني. الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن ذلك هو:

(A) Bupropion
(B) Fluxoetine
(C) Imipramine
(D) Phenelzine
(E) Trazodone

65. رجل عمره 54 عاماً، بعد إصابته بالسكتة الدماغية، تطور لديه تشنج عضلي ملحوظ. عدد من حالات التشنج يمكن استعمالها لإنقاص تشنج العضلات دون فقدان هام المقوية العضلية. أي من الأدوية التالية سوف لن تؤثر عند هذا المريض؟

(A) Baclofen
(B) Cyclobenzaprine
(C) Dabtrolene
(D) Diazepam
(E) Tizanidine

66. مريضة سوف يجرى لها عمل جراحي عمرها 48 عاماً تم تخديرها وريدياً بإعطاء propofol ثم وضعت على isoflurane كمرخي للعضلات الهيكلية. أعطيت في نهاية العمل الجراحي glycopyrrolate, pyridostrigmine. وتم تدبير الألم بعد العمل الجراحي بإعطاء المورفين وريدياً. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعملة في هذه الحالة أكثر صحة؟

(A) إن استمرار تسريب الـ propofol مضاد استطباب بسبب تأثيراته المقيئة

(B) يحمي الـ glycopyrrolate من التأثيرات القلبية الفعالة للبيريدوستغمين

(C) إن التحزمات العضلية الناجمة عن vecuronium تسبب الألم بعد العمل الجراحي

(D) من المحتمل أن يسبب البيريدوستغمين تأثيرات عصبية مركزية

(E) يمتلك الـ Isoflurane تأثيرات مرخية للعضلات الهيكلية أقل من المخدرات الانشاقية الأخرى

67. امرأة تناول الـ Haloperidol تطور لديها جملة من التأثيرات غير المرغوبة والتي تشمل انقطاع طمث، تثدي وسوء وظيفة خارج هرمية تشمل بطء الحركة و صلابة عضلية ورجفان على الراحة. وصف لها طبيبها النفسي دواء جديد مضاد للنفاس حيث يحسن الأعراض السلبية والإيجابية للفصام مع بعض التأثيرات الجانبية التي تنجم عن حصار مستقبل الدوبامين. منذ ذلك لم تعد اختبارات الدم الأسبوعية ضرورية. الدواء الموصوف من قبل طبيبها النفسي من المحتمل أن يكون

(A) Bupropion
(B) Clozapine
(C) Nefazodone
(D) Olanzapine
(E) Sertraline

68. إن الـ Naloxone سوف لن يعاكس

(A) التأثيرات المسكنة للمورفين عند مريض السرطان

(B) التأثيرات الدوائية الناجمة عن تفعيل المستقبلات الأفيونية mu

(C) فرط الجرعة المسكنة الأفيونية عند مريض موضوع على الـ methadone كصيانة

(D) تقبض الحدقة عن الـ levorphanol

(E) تثبيط التنفس الناجم عن فرط جرعة nefazodone

69. أي من العبارات التالية حول الأدوية في داء باركنسون خاطئة؟

(A) إضافة استعمال الـ entacapone مبني على قدرته على تثبيط كاتيكول - O - ميثيل ترانسفيراز (COMT)

(B) تتناقص التأثيرات غير المرغوبة العصبية عند يشارك الـ carbidopa مع الـ levodopa

(C) الـ pramipexole هو مقلد غير أرغوت للدوبامين

(D) استجابة التموج (ظاهرة الفتح والإغلاق on = off phenomena) شائعة عند المرضى المعالجين بـــــالـ levodopa

(E) مثبطات عود النقاط السيروتونين الاصطفائية (SSRIS) يجب تفاديها إذا كان المريض يتناول الـ selegiline

70. ثم وضع برنامج لخمس مرضى لإجراء عمل جراحي صغير خلال ذلك سوف يستعمل الـ succinylcholine لإحداث الارتخاء العضلي. القيم المخبرية الدموية المختارة لكل مريض مبنية في الجدول أدناه.

رقم المريض	Asparatate amino transferase القيم الطبيعية 8-20 وحدة/ليتر	نتروجين البولة الدموية (BUN) القيم الطبيعة 7-18 ملغ/دل	Dibucaine (تثبيط %) الطبيعي 80%
1	28	12	78
2	6	30	83
3	13	14	18
4	26	25	90
5	18	6	64

أي مريض أكثر احتمالاً أن يعاني في شلل تنفسي مديد تالي لإعطاء جرعة من السكسونيل كولين؟

(A) المريض 1
(B) المريض 2
(C) المريض 3
(D) المريض 4
(E) المريض 5

العبارات 71-72: أتى رجل شاب إلى مجمع صحي مصاباً بإنتان بولي تاسلي بناءً على تلوين غرام تبين أنه ناجم عن *النيسريات البنية*. تبين بالسؤال أن المريض اكتسب الانتان خلال عطلة خارجية. الطبيب كان مهتماً حول المقاومة الدوائية للمكورات البنية. لاحظ ذلك بأن المريض يعاني من تفاعل تأقي تجاه النبسلين G أعطي له منذ 6 أشهر سابقة.

71. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة السيلان البني عند هذا المريض وهي آمنة الاستعمال؟

(A) Amoxicillin-clavulanate
(B) Ceftriaxone
(C) Clarithromycin
(D) Ofloxacin
(E) Tetracycline

72. الطبيب مهتماً أيضاً حول إمكانية التهاب الإحليل بغير المكورات البنية عند هذا المريض. عادة ما تستأصل مثل هذه الأخماج بإعطاء جرعة وحيدة من

(A) Azithromycin
(B) Doxycycline
(C) Erythromycin
(D) Tetracycline
(E) TMP-SMZ

73. أي من العبارات التالية حول آليات تأثير الصادات خاطئة؟

(A) ارتباط الأمينوغلوكوزيدات مع ما تحت الريوزومي يمكن أن يحصر تركيب البروتين الجرثومي البدئي.
(B) ترتبط السيفالوسبورينات مع PBPs وتفعّل الأنزيمات الحالة الذاتية فتساهم في تأثيرها المبيد الجرثومي.
(C) تثبط الفلوروكينولونات التوبوايزوميراز II وIV الجرثومي
(D) أدخلت الـ Streptogramins حديثاً كمثبطات لتركيب الحمض النووي الجرثومي
(E) يثبط الفانكوميسين تركيب طلائع سلاسل الببتيدوغليان الخطية في جدار الخلية الجرثومي

74. امرأة عمرها 26 عاماً مصابة بالتهاب قصبات مزمن تعيش في منطقة من البلدة حيث يكون الشتاء فيها قاسياً. نصح طبيبها باستعمال وقائي للتتراسيكلين عن طريق الفم خلال فصل الشتاء. أي من العبارات التالية حول الدواء خاطئة؟

(A) قد ينقص الحليب من امتصاصه الهضمي
(B) نقص تراكمه داخل الخلية هو إحدى آليات المقاومة الجرثومية
(C) إطراحها الرئيس عن طريق الاطراح الصفراوي
(D) يجب أن توقف المريضة العلاج بالتتراسيكلين إذا أصبحت حاملة
(E) قد يحدث داء المبيضات المهبلي خلال المعالجة

العبارات 57-76: عامل في شركة تأمين عمره 52 عاماً، يتناول علاج كيميائي من أجل ابيضاض الدم أعطي الـ cefazolin حقناً عضلياً (500 ملغ) لمعالجة ذات الرئة بالمكورات الرئوية بعد بضع دقائق أصبح لديه وزيز وتطور اندفاع شروي وهبط ضغط الدم لديه بشكل ملحوظ، تعافىَ المريض بعد إعطاءه dexamethasom-epinephrine والسوائل.

75. أي من العبارات التالية حول هذه الحالة أكثر صحة؟

(A) يجب عدم استعمال الجيل الأول من السيفالوسبورينات عند هذا المريض الذي من المحتمل أن يكون مثبط مناعياً
(B) سوف يكون الجنتامايسين أكثر فعالية من المكورات الرئوية عند مريض مثبط مناعي
(C) سوف يكون من المفضل استعمال الـ nafcillin عن هذا المريض
(D) البنسلين G هو الدواء الأكثر ملائمة من أجل ذات الرئة بالمكورات الرئوية
(E) كان من الممكن تفادي هذا التفاعل بخفض جرعة الدواء

76. فيما يتعلق بالتفاعل الدوائي في هذه الحالة، أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) كان من المحتمل أن يكون التفاعل أقل شدة إذا أعطيت جرعة اختبار (50 ملغ) من السيفازولين في البداية
(B) إن التفاعلات من هذا النوع هي أكثر تواتراً بعد استعمال البنسلين من السيفالوسبورينات.
(C) إن الاختبار الجلدي بمحلول ممدد من السيفازولين هو استعمال روتيني لكشف فرط الحساسية
(D) التفاعل كان بتوسط الـ IgE
(E) كان ذلك من التفاعل التحسسي نمط I

77. أي من العبارات التالية حول مجموعة الماكروليد من الصادات الحيوية؟

(A) يترافق التهاب الكبد الركودي مع استعمال الـ erythromycin estolate
(B) يمتلك الـ clarithromycin فعالية ضد *المتفطرات الطيرية* داخل الخلية
(C) المستويات النسيجية العالية، نصف العمر الحيوي الطويل، التداخل الدوائي القليل من الملامح المميزة لـ azithomycin
(D) تشمل المتعضيات الحساسة على الماكروليدات المكورات إيجابية الغرام، المفطورات والكلاميديا
(E) تثبيه فعالية الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية يحدث بشكل شائع أثناء المعالجة بالـ erythromycin

78. رجل عمره 30 عاماً إيجابي HIV ولديه تعداد CD4 40/ميكروليتر والتحميل الفيروسي لـ RNA 11.000/مل. يشمل نظامه العلاجي مؤلف من ثلاثة أدوية مضادة للفيروسات (HAART) مؤلفة من didanosine،zidovudine، وritonavir. استعمل النستاتين في داء المبيضات الفموية، وفي الأسبوع الأخير بدء مريض الكيتوكونازول باستعمال dronabinol بسبب نقص وزنه. أي من العبارات التالية حول هذه الحالة ليست صحيحة؟

(A) طعم مر واضطراب هضمي باستعمال ritonavir يعيق مطاوعة المريض
(B) قد يزيد الكيتوكونازول من المستويات الدموية لا ritonavir
(C) ينقص الـ ritonavir المستويات الدموية لا dronabinol
(D) يجب مراقبة فعالية الأميلاز المصلية
(E) إن كوكتيل الأدوية المتعددة المضادة لا HIV يجب أن تبطء تطور المرض

العبارات 79-80: مريضة عمرها 73 عاماً لديها سوء وظيفة رئوية مزمنة تتطلب زيارة يومية لمشفى الأمراض التنفسية. تم قبولها بالمشفى بذات الرئة، وليس واضحاً فيما إذا الخمج مكتسب بالتجمعات أو بالمشفى.

79. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالتجمعات، التغطية يجب أن تشمل المكورات الرئوية والعوامل الممرضة غير النموذجية، في هذه الحالة، الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة هذه المريضة هو

(A) Ampicillin + tobramycin
(B) Ceftriaxone + erythromyeir
(C) Penicillin G + norfloxacin
(D) Ticarcillin-clavulanic acid
(E) Trimethoprim-sufamethoxazole

80. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالمشفى، التغطية يجب أن تشمل شبه العصية الكولونية، المكورات الرئوية واللاهوائيات. في هذه الحالة المعالجة التجريبية من المحتمل أن تشمل الإعطاء حقناً لـ

(A) Amoxicillin-clavulanic acid
(B) Cefazolin + metronidazole
(C) Imipenem-cilastatin
(D) Quinupristin-dalfopristin
(E) Vancomyin + piperaeillin

81. أي من العبارات التالية حول آليات المقاومة الدوائية المضادة للفيروسات خاطئة؟

(A) مقاومة الـ CMV لا Ganciclovir يمكن أن تشمل طفرات في مورثة الفوسفوترانسفيراز الفيروسي.
(B) الـ Famciclovir فعال ضد سلالات HSV ذات TK^-
(C) إن الطفرات المحدودة في أنزيم التناسخ المعكوس تؤدي إلى المقاومة تجاه الـ zidovudine
(D) تنجم المقاومة تجاه cidofovir عن تبدلات في DNA بوليميراز الفيروسي
(E) يوجد هناك مقاومة متصالبة غير تامة بين الـ squinavir ومثبطات البروتياز الأخرى

82. مريض ذكر مصاب بالإيدز وتعداد CD4 لديه 50/ميكروليتر، وضع على معالجة بأدوية متعددة مؤلفة من acyclovir، clarithromycin، TMP-SMZ،ritonavir،lamivudine،fluconazol،drenabinol، وzidovudine.
الدواء الأكثر احتمالاً أن يعطي فعالية وقائية ضد أخماج المستخفيات في السحايا هو

(A) Acyclovir
(B) Clarithromycin
(C) Fluconazole
(D) Ritonavir
(E) TMP-SMZ

العبارات 83-84: مريض مصاب بلمفوما لاهودجكن منتشرة يعالج بنظام مشاركة علاجية (BACOP) الذي يشمل cycophosphamicle،bleomycin، doxorubcin،vincristine، وprednisone.

83. فيما يتعلق بالتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية، أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث؟

(A) سمية قلبية
(B) التهاب مثانة نزفي
(C) نقص سكر الدم
(D) اعتلال أعصاب محيطي
(E) تليف رئوي

84. يعتقد أن الـ Dexazoxane يحمي من سمية هذا الدواء المستعمل في نظام (BACOP).

(A) Bleomycin
(B) Cyclophosphamide
(C) Doxorubicin
(D) Prednisone

85. بعد ولادة طفلها السليم، بدأت الإمرأة تنزف بشدة بسبب فشل الرحم على التقلص. أي من الأدوية التالية يجب أن تعطى لهذه الإمرأة؟

(A) Desmopressin
(B) Octreotride
(C) Oxytocin
(D) Prolactin
(E) Trimcinolone

86. أي من العبارات التالية حول مضادات الأندروجين خاطئة؟

(A) تستطيع الأستروجينات أن تنقص من المستويات الدورانية للأندروجينات الحرة
(B) تعرض الإمرأة الحامل لـ Finasteride قد يسبب تأنث الأعضاء التناسلية الظاهرية عند الجنين الأنثى
(C) الـ Flutamicle هو معاكس لمستقبل الأندروجيني
(D) الـ leuprolide يثبط بشكل غير مباشر تركيب الأندروجين داخلي المنشأ
(E) يحصر الـ Oxandrolone اصطفائياً مستقبلات الأندروجين في النسيج العظمي

87. بناءً على المعطيات في الجدول أدناه فيما يتعلق بالحساسية الجرثومية للأدوية المضادة للجراثيم، أي من الأدوية المدونة يبدو أنه الأفضل اختياراً في معالجة التهاب الأذن الوسطى الحاد؟

(A) Amoxicillin
(B) Ceftriaxone
(C) Ciprofloxaein
(D) Erythromycin
(E) TMP-SMZ

حساسية المستعمرات الهوائية لمضادة الجراثيم من مصادر غير بولية

المتعضية	حساسية المستعمرة ٪				
	Amoxicillin	Ceftriaxone	Ciproflaxaein	Erythromycin	TMP-SMZ
الاشيرشيا الكولونية	50	99	98	20	70
المستدمية النزلية	5	95	97	23	87
كلبسيلا الرئوية	90	98	98	98	90
موركسيلا النزلية	20	86	76	91	96
Pneumophila-L	8	20	48	100	88
Pneumonias-S	13	97	85	90	39
المكورات العنقودية المذهبة	14	87	65	50	50

88. بشكل مشابه لـ fexofenadine، فإن الـ diphenhydramine أكثر احتمالاً أن

(A) يستعمل في مثابة الربو القصبي
(B) يستعمل في معالجة مرض القلس المعدي المريئي
(C) يسبب اضطراب نظم قلبي بفرط الجرعة
(D) يمتلك فعالية في الوقاية من دوار الحركة
(E) يزيد التركيز المصلي لـ Warfarin

89. أي من الأدوية التالية يمكن أن تطيل مسافة PR وتزيد من تقلص القلب؟

(A) Digoxin
(B) Lidocain
(C) Propranolol
(D) Quinidine
(E) Verapamil

90. أي من الأدوية التالية تثبط تركيب الهرمون الدرقي بمنع ارتباط جزئيات الـ Iodotyrosine؟

(A) Dexamethasone
(B) Ipodate
(C) Lithium
(D) Methimazole

(E) Propranolol

.91 مريض يعاني من ألم ناجم عن سرطان بمراحله الأخيرة يحتاج لإعطاء مسكن قوي. إذا استعمل Meperidine، فمن غير المحتمل أن يسبب

(A) إمساك

(B) اعتماد

(C) تقبض حدقة

(D) تثبيط تنفسي

(E) تطور التحمل

.92 ما هو الدوار المفضل من الآتي في تدبير النظم القلبي الذي يحدث في سياق المعالجة بالديجيتال؟

(A) Amodarone
(B) Lidocaine
(C) Propranolol
(D) Sotolol
(E) Verapamil

.93 أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعملة في اضطرابات التخثر خاطئة؟

(A) يعتمد على زمن aPTT لقياس التأثير المضاد التخثر للهيبارنيات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW)

(B) يزيد السيميتدين من الفعالية المضادة للتخثر لـ warfarin

(C) تنقص مضادات التخثر الكومارينية من فعاليات عوام التخثر IX,VII,II وX

(D) الهيبارينات آمنة عند المريضة الحامل

(E) تنقص المعالجة بالكولسترامين من التأثير المضاد للتخثر لـ Warfarin

.94 ينقص هذا المركب من الحاجة لنقل الصفيحات الدموية عند المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية للسرطان.

(A) Cyanocobalamin
(B) Erythropoietin
(C) Interleukin
(D) Iron dextran
(E) Tranexamic acid

.95 إمرأة عمرها 54 عاماً مصابة بفرط كولسترول الدم الشعرية سوف تعالج بمشاركة دوائية من الـ atorvastatine niacin. بهذه المشاركة من الأهمية إجراء مراقبة شديدة للعلامات الآتية:

(A) نقص المحببات

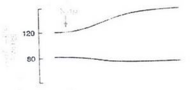
(B) حصيات المرارة

(C) الحماض اللبني

(D) الاعتلال العضلي

(E) الانسمام الدرقي

.96 دواء يعطى عن طريق الوريد (IV) لشخص مخدر، بينما تم تسجيل الضغط الدموي. يظهر الشكل أدناه الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي استجابة للدواء X. حدد الدواء X من القائمة الآتية



(A) Angiotensin
(B) Epinephrine
(C) Isoproterenol
(D) Norepinephrine
(E) Phenylephrine
(F) Terbutaline
(G) Tyramine

97. أي من العبارات التالية حول أنظمة المعالجة المعيضة بالهرمون (HRT) من أجل الدورة الشهرية هي صحيحة؟
(A) تشمل عموماً على الـ Progestin لإنقاص خطورة سرطان باطن الرحم
(B) لقد تبين في التجارب السريرية إنقاصها لهجمات الشقيقة
(C) تشمل الستيروئيدات التي تحث السيتوكروم P450
(D) يجب تفاديها عند النساء اللواتي لديهن قصة داء سكري
(E) تستعمل بنفس الجرعات المؤثرة من الستروئيدات كما هي في موانع الحمل الفموية المشتركة

98. إن فرط تخثر الدم والتخثر الوعائي الجلدي الناجم عن عوز البروتين C معروف كتأثير مبكر غير مرغوب للمعالجة بالـ
(A) Aspirin
(B) Cloprdogrel
(C) Heparin
(D) Streptokinase
(E) Warfarin

99. أي من الأدوية التالية أكثر اصطفائية في الوقاية من تكرر القرحات الهضمية عند المرضى المستعملين لـ NSAIDS من أجل التهاب المفاصل الرثواني؟
(A) $AL(OH)_3$
(B) Metoclopramide
(C) Misoprostol
(D) Omerprgzole
(E) Ranitidine

100. رجل عمره 24 عاماً لديه قصة صرع جزئي معالج بمضادات الاختلاج لعدة سنوات. يتناول حالياً valproic acid، وهو غير فعال تماماً وطبيبه العصبي وصف له دواء جديد كعلاج إضافي للصرع الجزئي. لسوء الحظ تطور لدى المرضى انحلال البشرة التخري السمي. الدواء الجديد الموصوف كان:
(A) Felbamate
(B) Gabapentin
(C) lamotrigine
(D) Tiagabin
(E) Vigabatrin

101. إدخال هذا الدواء قد يمثل مقاربة جديدة في معالجة الاضطرابات الاكتئابية الرئيسة حيث يظهر أنه يؤثر كمعاكس لمستقبلات α_2 الأدرنجية في الجملة العصبية.
(A) Amoxapine
(B) Bupropion
(C) Citalopram
(D) Mirtazapin
(E) Paroxetine

102. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة لاضطرابات النظم القلبي خاطئة؟
(A) الـ Adanosine هو الدواء المفضل في مرضى الـ cardioversion المصابين باضطراب نظم عقدي أذيني بطني
(B) تزداد تصفية الـ digoxin بالـ quinidine
(C) يسبب الـ Procainamide متلازمة مشابهة شبيهة بالذئبة الحمامية
(D) التليف الرئوي وسوء وظيفة الدرق تعرف كتأثيرات غير مرغوبة لـ Amodiarone
(E) اضطراب النظم Torsade de pointes غالباً ما يترافق بالأدوية التي تطيل مدة كمون العمل

103. أي من التأثيرات التالية أدوية، استطباب صحيحة؟
(A) Amphetamine: داء الزهايمر
(B) Bupropion: القلق الحاد
(C) Fluoxetin: الأرق
(D) Ropinirole: داء باركنسون
(E) Trazodone: اضطراب نقص الانتباه.

104. أي من الثنائيات المركب السمي: الترياق غير صحيحة؟
(A) Acetylcysteine: Acetaminophen
(B) Glucogen: Beta blocker
(C) Na nitrite: Cyanide
(D) Ethanol: Methanol
(E) مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة (TCAs): Physostigmine

105. هذا العامل غير النوعي للحلقة الخلوية يستعمل بشكل شائع كمركب في أنظمة المعالجة الكيميائية للسرطان التي تشمل لمفوما لاهودجكن (NHL) وسرطانات الثدي، إعطاء الـ (mesna) mercaptoethanesulfate ينقص من خطورة البيلة الدموية

(A) Cyclophosphamide
(B) Cytarabine
(C) Flurouraeil
(D) Methotrexate
(E) Vinblastine

106. فيما يتعلق بالـ Ritonavir، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) يحصر الانشطار الأنزيمي للطلائع البروتينية المطلوبة لتشكل الجسيماة الحموية لـ HIV
(B) بدانة مركزية ومقاومة على الأنسولين من التأثيرات غير المرغوبة الكامنة
(C) تشبط نقي العظام مرتبط بالجرعة
(D) مثبط فعال لـ CYP3A من السيتوكروم P450 الكبدي
(E) يستعمل مع مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس في معالجة الـ AIDS

107. فيما يتعلق بالأدوية المستعملة في معالجة الملاريا، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) الـ chloroquine هو الدواء المفضل في الهجمات الحادة من الملاريا غير المنجلية
(B) يحدث الانسمام بالسنكونا باستعمال الكينين
(C) يحدث انحلال الدم بالبريماكين لدى المرضى المصابين بعوز G6PD
(D) الـ Mefloquine يستعمل في الوقاية في المناطق التي تحدث في مقاومة على الكلوروكين
(E) الـ Quinine آمن الاستعمال خلال الحمل.

108. أي من الأدوية التالية المضادة للسرطان تؤثر على الطور M من الحلقة الخلوية فتمنع من تفكك المغزل الانقسامي؟
(A) Dactinomycin
(B) Etoposide
(C) Paclitaxel
(D) Procarbazine
(E) Vinblastine

109. إن جرعة طليعة الدواء المثبط للمناعة يجب أن تنقص بشكل هام عند المرضى الذي يتناولون أيضاً الـ allopurinol المثبط للكزانتين اكسيداز
(A) Azathioprine
(B) Cylosporin
(C) Hydroxychloroquine
(D) Methotrexate
(E) Tacrolimus

110. لأن الـ Colchicine يستعمل في النقرس الحاد ويسبب غالباً اضطرابات هضمية شديدة. مما أدى بالعديد من المؤلفين لاعتبار الدواء التالي هو المفضل في النقرس الحاد
(A) Acetaminophen
(B) Aspirin
(C) Indomethacn
(D) Methotrexate
(E) Sulfinpyrazone

111. إن الهدف الرئيسي من تصنيع أدوية ذات اصطفائية لـ COX-2 هو
(A) لإنقاص خطورة السمية الكلوية
(B) لتحسين الفعالية المضادة للالتهاب
(C) لإنقاص خطورة السمية الهضمية
(D) لإنقاص كلفة المعالجة في التهاب المفاصل الرثواني
(E) ينقص اصطفائياً الـ TXA_2 (ترمبوكسان A_2) بدون تأثير على عناصر الاكتفاء الذاتي الأخرى

112. شُخص لوليد جديد إصابته بشذوذ خلقي أدى إلى تبادل المواقع الشريانية الكبيرة، خلال تحضير الرضيع للجراحة، احتاج الفريق الجراحي أن يبقى القناة الشريانية مفتوحة. فعلوا ذلك باستعمال
(A) Cortisol
(B) Indomethacin
(C) Ketorolac
(D) Misoprostol
(E) Tacrolimus

113. تحتاج امرأة عمرها 42 عاماً لمعالجة البيلة التفهة السكرية بعد الاستئصال الجراحي لجزء من الغدة النخامية. إن ميزة معالجة هذه المريضة بالـ desmopressin عوضاً عن الـ vasopressin هو أن الـ desmopressin:
(A) يسبب تشكل أقل للعامل الثامن (VII)
(B) أقل إحداثاً لفرط صوديوم الدم
(C) أقل إحداثاً لفرط برولاكتين الدم

(D) أكثر اصطفائية للمستقبل V_2

(E) يريح بشكل أكبر من العطش الشديد الذي يعاني منه المريض

114. نسبة إلى محلول لوغول فإن الـ Propylthiouracil يمتلك

(A) بدء تأثير أسرع كمضاد الدرق

(B) تأثير مثبط أكبر لتحرر الهرمونات الحالة للبروتين في الغدة الدرقية

(C) يزيد من احتمال حدوث الجحوظ خلال الأسبوع الأول من العلاج

(D) يزيد من خطورة الانسمام الجنيني

(E) فعالية مضادة للدرق مديدة أكبر عندما يستعمل بشكل متواصل لعدة أشهر

115. فيما يتعلق بالـ Verapamil أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) خناق الصدر هو استطباب هام لاستعمال الفيراباميل

(B) مضاد استطباب عند مريض الربو القصبي

(C) يرخي العضلات الملساء الوعائية

(D) يبطء طور نزع الاستطباب لكمون العمل في الخلايا العقدية الأذينية البطينية

(E) يستعمل في تدبير تسرع القلب فوق البطيني

116. الـ Raloxifene معدل اصطفائي لمستقبل الاستروجين (SERM). جعلته خصائصه المميزة الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة المريضة الأنثى التي

(A) تقرر البدء في استعمال موانع الحمل الفموية

(B) لديها تخلخل عظام بعد سن اليأس وخطورة الإصابة بسرطان الثدي

(C) تحتاج لمنع الحمل ما بعد الجماع

(D) تعاني من الشعرانية

(E) تريد إجهاضاً علاجياً

117. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يسبب هبوط سكر الدم عندما يستعمل كعلاج مفرد في تدبير النمط الثاني من الداء السكري؟

(A) Acarbose
(B) Glipizide
(C) Metformin
(D) Miglitol
(E) Rosiglitazone

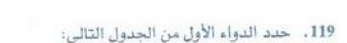
118. يحتاج لمضاد التخثر مباشرة عند مريض مصاب بصمة رئوية. وبما أنه هناك بعض الاهتمام حول إمكانية نقص الصفيحات المحدثة دوائياً، فالدواء الأكثر ملاءمة ليعطى حقناً خلالياً عند هذا المريض هو

(A) Clopidogrel
(B) Enoxaparin
(C) Heparin
(D) Ticlopidine
(E) Warfarin

العبارات 119–120: دواء (دواء 1) أعطي عن طريق الوريد حقناً لشخص بينما تم تسجيل الضغط الشرياني ونظم القلب كما هو مبين على الجانب الأيسر للشكل أدناه. بعد الشفاء من تأثير الدواء الأول، أعطيت جرعة مديدة من الدواء 2 بعد إعادة تشغيل المسجل، أعيد تطبيق الدواء الأول فأعطى النتائج المشاهدة على الجانب الأيمن من الشكل.



119. حدد الدواء الأول من الجدول التالي:



(A) Angiotensin
(B) Endothelin
(C) Epinephrine
(D) Guanethidine
(E) Hexamethanium
(F) Isoproterenol
(G) Norepinephrine
(H) Phenylephrine
(I) Prazosin
(J) Propranolol

120. حدد الدواء الثاني من القائمة التالية:

(A) Angiotensin
(B) Enthotholin
(C) Epinophrine
(D) Guaunethidine
(E) Hexamethonium
(F) Isoproterenol
(G) Norepinephrine
(H) Phenylephrine
(I) Prazocin
(J) Propranolol

مفتاح الإجابة للامتحان 2

(7) E .1	(54-53) D .41	(49) B .81
(19) B .2	(53) D .42	(48) C .82
(1) E .3	(62) E .43	(55) C .83
(2) C .4	(56) C .44	(55) C .84
(3) B .5	(57) C .45	(37) C .85
(5) E .6	(61-47) E .46	(40) E .86
(6,8,9) A .7	(58) B .67	(51,43) B .87
(6) B .8	(59,57) E .48	(16) D .88
(10) C .9	(46) D .49	(14,B) A .98
(9) C .10	(21) C .50	(38) D .90
(9) C .11	(28,21) D .51	(31) C .91
(11) A .12	(24,21) B .52	(14) B .92
(12) C .13	(22) A .53	(34) A .93
(12) A .14	(22) D .54	(33) C .94
(7) B .15	(23) E .55	(35) D .95
(60) B .16	(24) B .56	(10,9) B .96
(10) B .17	(24) B .57	(40) A .97
(13) E .18	(26) D .58	(34) E .98
(13) A .19	(32) E .59	(36,18) C .99
(11) B .20	(27) D .60	(24) C .100
(11) D .21	(25) C .61	(30) D .101
(60,36) B .22	(31) E .62	(14) B .102
(15) D .23	(23) C .63	(28) D .103
(14,13) E .24	(61,30) D .64	(59) E .104
(11) B .25	(27) B .65	(55) A .105
(14) C .26	(27,8,7) B .66	(29) C .106
(11,15) C .27	(29) D .67	(53) E .107
(15) B .28	(31,30) E .68	(55) C .108
(15) B .29	(28) B .69	(56,55) A .109
(17) C .30	(27) C .70	(36) C .110
(18) C .31	(46,45) E .71	(36) C .111
(20) D .32	(44) E .72	(18) D .112
(20) C .33	(46,43) E .73	(37) D .113
(26) D .34	(44) E .74	(38) E .114
(27,25) C .35	(43) E .75	(14,12) B .115
(43) C .36	(56,43) E .76	(40) B .116
(33) D .37	(44) E .77	(41) B .117
(46) E .38	(49) C .78	(34) B .118
(48) D .39	(46,44,43) B .79	(10,9) G .119
(53) C .40	(46,44,43) C .80	(10) I .120

الملحق IV

الطرق الاستراتيجية لتحسين الأداء الامتحاني

يوجد العديد من الطرق الاستراتيجية لدراسة وإجراء الامتحان. والقرار حول استخدام أي من هذه الطرق يعتمد بشكل جزئي على عادة الشخص الخاضع للامتحان وما هو نوع الامتحان الذي يفضله. ولكن ربما تطبق القوانين الأساسية لإجراء أي امتحان بالاعتماد على نوع الامتحان. لهؤلاء المهتمين بطرق *كتابة* الاختبار (test-*writing* strategies) فإنه يوصى بالمرجع the case and Swanson (انظر المراجع).

القوانين الدراسية الخمسة الرئيسية

1. لا تقرأ أبداً أكثر من بضع صفحات من مادة مكثفة من الكتاب بدون توقف لكتابة الفكرة الرئيسية من ذاكرتك . القانون العام للدراسة المفيدة الفعالة تعود للمادة التي قرأت للتو. بعد نهاية الفصل، ارسم جداولك الخاصة بالأدوية الرئيسة، أنواع المستقبلات، الآليات..... إلخ. واملأ الفراغات التي تستطيع. عد للجداول والأشكال الموجودة في الكتاب عندما تحتاج لتعبئة ملاحظاتك الخاصة. أنشأ ودون طريقتك في فن الاستذكار (تقوية الذاكرة). راقب طرق الاستذكار الأخرى إذا كنت لا تستطيع أن تفكر بواحدة لنفسك. هذا تعلم فاعل. فقط القراءة منفعلة وأقل فعالية ما لم تمتلك ذاكرة تصويرية. الملاحظات يجب أن تكون واضحة مقروءة ومحفوظة بشكل جاهز للوصول إليها عند المراجعة قبل الامتحان.
2. جرب طرق دراسية إضافية حتى تكتشف أي منها يناسبك. قد يشمل ذلك دراستك الإفرادية أو ضمن مجموعة، بطاقات العرض، أو قراءة النص. سوف لن تعلم تأثير هذه التقنيات حتى تحاول تطبيقها.
3. لا تحسب حشو المعلومات، ولا تعتمد عليها أيضاً. إن الدراسة المستقرة، يوماً بيوم وهضم واستيعاب المفاهيم الحاوية مطلوب عادة لتفادي عدم الاستيعاب في اللحظة الأخيرة. بشكل مشابه لا تستبدل قوائم الاستظهار (الحفظ عن ظهر قلب) مثلاً (قائمة مفتاح الكلمات، الملحق I) من أجل الفهم بشكل أكبر.
4. إذا كنت تعد لإجراء دورة تدريبية امتحانية، أبذل كل جهودك لحضور جميع المحاضرات. إن وجهة نظر المحاضر حول ما هو هام قد يكون مختلف جداً عن مؤلف الكتاب، والفرص تكون جيدة حيث أن أسئلة الامتحان سوف تكون مبنية على تعليمات وملاحظات المحاضر.
5. إذا كانت الأسئلة القديمة التقليدية موجودة بالامتحان (كما هي مهيئة من أجل USMLE والدورات في غالبية الكليات الطبية تأكد من استعمال دليل للدراسة. بالتعريف هي مؤشر قوي حول جوهر المعلومات المأخوذة بأعتبار الأشخاص يضعون الامتحان في الماضي القريب.

الطرق الاستراتيجية القابلة للتطبيق في جميع الامتحانات

ثلاثة قوانين عامة تطبق في جميع الامتحانات

1. عند يبدأ الامتحان، ألقي نظرة سريعة على كامل مجموع السؤال (مسح scan) قبل إجابتك. إذا كان الامتحان مؤلف من عدة أجزاء، وزع الوقت لكل جزء بحيث يتناسب مع طول هذه الأجزاء. اكتب كل جزء. أجب على الأسئلة السهلة أولاً، ضع علامة على هامش الأسئلة التي سوف تعود إليها. تمرن على توفير الوقت الكافي للأسئلة الصعبة بإعطاء دقيقة واحدة أو أقل لكل سؤال وتمرن على الامتحانات كما

وردت في الملحق II وIII. في هذا الكتاب. (الزمن المتوفر لامتحان USALE هو تقريباً 55 – 60 ثانية لكل سؤال).

2. عندما تجيب على أسئلة ذات خيارات متعدد مثل تلك التي في الـ USMLE، لا تغير تخمينك الأول ما لم تجد سبباً مقنعاً لعمل ذلك.

3. فهم طريقة تصحيح الإجابات الخاطئة. الـ USMLE لا يعاقب على الإجابات الخاطئة. تحسب علامتك فقط اعتماداً على العدد الكلي للإجابات الصحيحة. لذلك حتى لو أنك ليس لديك فكرة حول الجواب الصحيح، قم بالتخمين، إذا لم يكن هناك عقوبة على الجواب الخاطئ. بكلمات أخرى، *لا تترك أي فراغات على ورقة إجابة الـ USMLE أو شاشة الكومبيوتر*. لاحظ ذلك بأن هذا ليس صحيحاً لبعض الامتحانات المحلية، حيث أن بعض أنظمة تصحيح العلامات تعاقب على الإجابات غير الصحيحة. تأكد من فهم القوانين لتلك الامتحانات المحلية.

الطرق الاستراتيجية للأسئلة ذات الأشكال النوعية

مجموعة معينة من الطلاب ـ يمتلكون مهارة جيدة في الامتحان. ربما لا يعرفون كل التفاصيل حول المادة التي المراد اختبارها ولكن يبدو أنهم ينجزونها بشكل جيد جداً في غالبية الأوقات. الطرق المستخدمة من قبل هؤلاء الناس ليس سراً، على الرغم أن بعض المعلمين يبدو أنهم يدركون كم من السهولة اقتحام أسئلتهم من قبل الأفراد البسيطين. تتوفر قائمة هذه الطرق بشكل واسع مثل تلك في المواد الموزعة الموصوفة من قبل المجلس الوطني للأطباء الفاحصين ومرشحيهم. الخلاصة المراد صياغتها حول هذه الأداة مقدمة أدناه.

A. **نوع السؤال يعتمد على طرق اختيار الجواب الأفضل (من الاحتمالات الخمسة):**

1. العديد من الأسئلة الجديدة ذات الارتباط السريري بفحص البورد تمتلك مقدمة طويلة جداً حيث تفاصيل كثيرة حول البيانات السريرية. كثيراً من البيانات قد تكون ليست ذات علاقة. يبدأ التحديد عندما يكتشف *أحدهم ما الذي سؤل*. إحدى الطرق السريعة لتضيق البحث هي بإلقاء نظرة سريعة (مسح scan) على قائمة الجواب أولاً عندما تتعارض فعلاً مع المقدمة الطويلة. سوف تعطي طبيعة الأسئلة فكرة عن أقسام المقدمة التي تلاؤم وتلك التي لا تلاؤم.

2. إذا كان هناك عبارتين متناقضتين (فمثلاً فقط واحد سوف يكون صحيحاً)، فالفرص تكون جيدة حيث أن واحد من الاثنين سوف يكون صحيحاً، فمثلاً الاختيارات الثلاثة الأخرى قد تكون للحيرة. مثال، اعتبر التالي: الطريقة الاستراتيجية الأفضل لمعالجة جرعة مفرطة من الـ quinidine سوف تكون

(A) قلونة البول
(B) تحميض البول
(C) إعطاء البروكائين أميد
(D) إعطاء كلور البوتاسيوم
(E) وصف خالبات الكالسيوم مثل EDTA

الجواب الصحيح هو (B)، تحميض البول. أظهر المدرب (المعلم) ما هو المراد اختباره في الزوج الأول من الخيارات واستعمل الثلاثة الأخيرة كتعبئة.

لذلك، إذا كنت لا تعلم الجواب، فمن الأفضل لك أن تحزر (تخمن) (A) أو(B) (احتمال النجاح 50٪) أكثر من (A) أو(B) أو(C) أو(D) أو(E) (احتمال النجاح 20٪). لاحظ ذلك بأن هذه الطريقة فقط صالحة إذا كان يتوجب عليك التخمين، لأن العديد من المدربين الآن يدخلون الأزواج المتناقضة من أجل الحيرة. قانون أخر، يجب أن يستخدم فقط إذا كان يتوجب عليك التخمين هو قانون الاختيار الأطول. فعندما تكون جميع الإجابات في سؤال متعدد الاختيارات طويلة نسبياً، فالجواب الصحيح غالباً هو الأطول منها. لاحظ ثانية ذلك بأن كُتاب الأسئلة المحترفين قد يدخلون بقصد خيارات طويلة غير صحيحة incorrect لاحباط هذه الطريقة.

3. العبارات التي تحتوي على كلمات دائماً، مطلقاً، يجب، إلخ عادة تكون خاطئة. مثال:

يزيد الـ acetylcholine *دائماً من نظم القلب عند يعطى وريدياً لأنه يخفض الضغط الشرياني ويعزز تسرع القلب الانعكاسي القوي بتوسط المستقبلات السباتية*.

العبارة خاطئة لأنه على الرغم من أن الأستيل كولين غالباً يزيد من نظم القلب، يستطيع أيضاً إحداث بطء قلبي. (عندما يعطى جرعة وريدية، قد يصل العقدة الجيبية بتراكيز عالية فيسبب بطء قلبي أولي). استعمال الكلمات المنبهة (الزناد) مثل دائماً ويجب يقترح بأن المدرب لديه بعض الاستثناء في عقله. ولكن كن حذراً من ذلك بأن هناك بعض الحالات التي تكون فيها العبارة ذات الكلمة المنبهة صحيحة.

4. الاختيارات التي لا تتلاءم مع المقدمة قواعدياً عادة هي خاطئة. مثل:

إن الدواء (a drug) الذي يؤثر على مستقبل بيتا ويسبب تأثيراً عظمياً يعادل نصف تأثير جرعة كبيرة من Isoprotemol فإنه يدعى (a للمفرد):

(A) مقلد Agonist
(B) مقلد جزئي Partial ageonist
(C) معاكس Antagonist
(D) مشابه لـ Isoproterenol Analog

استعمال أداة التنكير (*a*) في نهاية المقدمة بدلاً من (*an*) يشير إلى أن الجواب يجب أن يكون مبتدأً بحرفاً ثابتاً مثل اختيار (B). الاستعمال المشابه قد لا يتوافق مع ذلك في حالة العدد. لاحظ ذلك بأن كُتّاب الأسئلة المهتمين سوف يتفادون هذه المشكلة بوضع أداة التنكير في قائمة الاختيار وليس في المقدمة.

5. العبارة ليست خاطئة فقط لأنه تم تبديل بضع كلمات الذي سوف يجعلها صحيحة نوع ما أكثر مما تعتقد. اختيار الجواب الأفضل لا يعني اختيار العبارة الصحيحة.

B. **نوع السؤال يعتمد على طريقة الانسجام (الملاءمة):** تختبر الأسئلة المتلاءمة (المنسجمة) عادة تمييز الاسم، والمقاربة الأكثر فعالية تتألف من قراءة كل مادة في المقدمة ومن ثم قراءة سريعة (مسح scan) لقائمة الخيارات من البداية والتقاط أولها وضوحاً ومصادفة. هذا يعتبر ذو أهمية خاصة في الأسئلة الطويلة حيث أن قراءة القائمة يمكن أن تستنفد الوقت. (يجب ملاحظة ذلك بأن الطرق الستراتيجية مقترحة من قبل المجلس الوطني للأطباء الفاحصين من أجل USMLE يختلف مما هو أعلاه، انظر أيضاً نشرة التعليمات العامة *(general instructions publication)*. من حين إلى آخر، فإن الطرق الستراتيجية الموصوفة أعلاه لنوع السؤال المعتمد على الجواب الأفضل الوحيد يمكن تطبيقها في الأسئلة المتلاءمة والمتلاءمة الطويلة.

C. **نوع السؤال يعتمد على طريقة الجواب A:** إذا كان 1، 2 و3 صحيحة: هذا النوع من السؤال معروف كالنوع (K) قد أسقط من USMLE ولذلك لم يعد له تمثيل بين أسئلة الممارسة (التدريبات) المزودة في هذه *المراجعة*. ولكن لا تزال تستعمل في العديد من الفحوص المحلية.

من أجل هذا النوع من السؤال، من النادر معرفة الحقيقة حول العبارات الأربع للوصول للجواب الصحيح. التعليمات هو أن تختار

(A) إذا فقط (1)، (2)، (3) صحيح
(B) إذا فقط (1)، (3) صحيح
(C) إذا فقط (2)، (4) صحيح
(D) إذا فقط (4) صحيح
(E) إذا كانت جميعها صحيحة

تشمل الطرق الاستراتيجية المفيدة التالي:

1. إذا كانت العبارة (1) صحيحة و (2) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (B) أي (1) و (3) صحيح. لا تحتاج لمعرفة أي شيء حول (3) و (4).
2. إذا كانت العبارة (1) خاطئة، الإجابات إذاً (A)، (B) و(E) تستثنى آلياً. ويُركز على العبارة (2) و (4).
3. بشكل معاكس (1) أعلاه: إذا اخترت (1) خاطئ و (2) صحيح، الجواب يجب أن يكون (C) أي (2) و (4) صحيح.
4. إذا كانت العبارات (2) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب (A) أي (1) و (3) صحيح. ولن تحتاج أن تنظر حتى إليهم. (انظر مثال أدناه).
5. إذا كانت العبارات (1)، (2) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E). لا تحتاج معرفة أي شيء حول (3).
6. بشكل مشابه، إذا كانت العبارات (2) و (3) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (A) والعبارة (1) يجب أن تكون صحيحة.
7. إذا كانت العبارات (2)، (3) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E) والعبارة (1) يجب أن تكون صحيحة.

دون شك يوجد الكثير في هذه القوانين بشكل عام. إذا كنت تعلم سواء اثنان أو ثلاثة من العبارات الأربع في كل سؤال بأنها صحيحة أو خاطئة (يعادل 50-75٪ من المادة). فيجب أن تحصل على علامة تامة في هذا النوع من السؤال. إن الطريقة الأفضل لتعلم هذه القوانين هو تطبيقها في أسئلة الممارسة حتى ترسخ المبادئ بحزم.

انظر إلى السؤال التالي، مستعملاً القوانين أعلاه، يجب أن تكون قادراً على الإجابة بشكل صحيح بالرغم من أن ليس هناك سبب يوجب عليك أن تعرف أي شيء حول محتوى المعلومات في اثنان من أصل أربع من العبارات. الجواب يتبع السؤال.

أي من العبارات التالية صحيحة؟

1. يعادل مكيال الحبوب (Struck bushel) 2150.42 إنش مكعب.
2. الطلب هو واحد من العلوم الصحية.
3. اللحم الطازج من السلمون الأطلنتي يحتوي على 220 وحدة من الفيتامين A بكل 100 غرام من كل جزء صالح للأكل
4. أبقراط هو مؤسس التحليل النفسي الحديث.

الجواب هو (A). حيث العبارة (2) صحيحة بشكل واضح، و(4) خاطئ بوضوح (دعونا نعطي الفضل في التحليل النفسي لفرويد). فالجواب يمكن أن يكون فقط (A)، والعبارات (1) و(3) يجب أن تكون صحيحة. (أخذت البيانات من Lentner C [editor]: *Geigy Scientific Tables*, 8th ed. Vol. 1. Giba-Geigy, 1981).

المراجع References

Index

NOTE: Page numbers in **boldface** type indicate a major discussion. A *t* following a page number indicates tabular material, an *f* following a page number indicates a figure.

HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), 315
  definition of, 314t
HMG-CoA reductase inhibitors (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors), 315f, **316–317**, 317t
  site of action of, 316f, 317
Hodgkin's lymphoma/disease, anticancer drugs for, 481t
  combination therapy, 485
Hofmann elimination, of atracurium, 245
Homatropine, 73t
  clinical uses of, 70, 70t
Homeostatic reflex, definition of, 44t
Hookworm infection, 468–469
  drugs used in, 469t
Hormonal anticancer drugs, **483–484**, 486t
Hormonal contraceptives, 352–353
  oral, 350, 351t, 352, 352–353
  postcoital, 351t, 352
Hormone replacement therapy (HRT), 350–351, 351t
  conjugated estrogens for, 350, 351t, 356t
  for osteoporosis, 350–351, 351t, 370
  toxicity of, 351–352
Hormones
  in cancer chemotherapy, **483–484**, 486t
  sympathomimetics affecting, 81
Household bleach (sodium hypochlorite), antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442t
HRT (hormone replacement therapy), 350–351, 351t
  conjugated estrogens for, 350, 351t, 356t
  for osteoporosis, 350–351, 351t, 370
  toxicity of, 351–352
HSV (herpes simplex virus) infection
  drugs used in, 429t, 434t
    acyclovir, 428, 429t, 434t
    cidofovir, 429t, 430
    foscarnet, 429, 429t
    ganciclovir, 429, 429t
    sorivudine, 430
    topical, 434, 434t
    vidarabine, 429t, 430
  genital, antimicrobial prophylaxis for, 451t
5-HT/5HT agonists (5-hydroxytryptamine/serotonin/serotonin agonists), **160–161**, 161f, 164t, 198, 199t
  in central nervous system, 198, 199t
  heterocyclic antidepressants affecting, 271, 271t
  mood and, 269
  receptors/effects of, 158t, 160–161
    antipsychotic drugs and, 261, 261t
    buspirone and, 206
    in central nervous system, 198, 199t
    ergot alkaloids and, 163
  selective serotonin reuptake inhibitors affecting, 270f, 271, 271t
  tricyclic antidepressants affecting, 271, 271t
5-HT antagonists, **161–162**, 161f, 164t
  classification of, 161
  clinical uses of, 162
  mechanisms/effects of, 161
  toxicity of, 162
5-HT$_1$ agonists, 161, 161f
5-HT$_1$ receptors, 158t, 160
  buspirone affecting, 206
  in central nervous system, 198, 199t
5-HT$_2$ receptors, 158t, 161
  antipsychotic drugs affecting, 261, 261t
  in central nervous system, 198, 199t
  ergot alkaloids affecting, 163t
5-HT$_3$ receptors, 158t
  in central nervous system, 198, 199t
  drugs inhibiting, antiemetic action of, 527
Human antithrombin-III, 305
  clinical uses of, 306
Human chorionic gonadotropin (hCG), 333, 334t
Human growth hormone, 333
Human immunodeficiency virus infection. *See also* HIV infection/AIDS
  drugs used in, **430–433**, 434t
Human insulin, 360. *See also* Insulin
Human testing, in drug evaluation, 40f, 41
Humoral immunity, 492, 492–494, 493f
Huntington's disease, 255
  drug therapy for, 255, 256t
  pathophysiology of, 253f, 255
Hydantoins, 220, 223t
Hydatid disease (*Echinococcus granulosus* infection), drugs used in, 469t, 472
Hydralazine, 102, 105t, 556
  adverse effects of, 100t, 102
  compensatory responses to, 100t
  for congestive heart failure, 125, 125t
  for hypertension, 102, 105t
  metabolism of, genotypic variations in, 418t
Hydrazines, in cancer chemotherapy, 486t
Hydrocarbons
  aliphatic, 506
  aromatic, 506
Hydrochlorothiazide, 149, 151t, 556
  adverse effects of, 100t, 149
  compensatory responses to, 100t
  for congestive heart failure, 125t
  for hypertension, 99, 149
Hydrocodone, 283t
  effects of, 281
Hydrocortisone (cortisol), 177t, 345, 345t, 346t
  in cancer chemotherapy, 486t
Hydrogen peroxide, antiseptic/disinfectant properties of, 441
Hydrogenosome, definition of, 456t
Hydrolysis, in phase I drug metabolism, 33, 34t
  genetic factors affecting, 34
Hydromorphone, pharmacokinetics of, 279
Hydroxocobalamin, 298, 301t
Hydroxychloroquine, 324t, 327t, 556
  mechanism of action of, 324
  pharmacokinetics/clinical uses of, 325
  toxicity of, 324t
6-Hydroxydopamine, autonomic transmission affected by, 51t
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), 315
  definition of, 314t
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (HMG-CoA reductase inhibitors), 315f, **316–317**, 317t
  site of action of, 316f, 317
Hydroxyprogesterone, in cancer chemotherapy, 486t
4-Hydroxyquinolines, antiparasitic action of, 456t, 458
5- Hydroxytryptamine (5-HT/5HT agonists/serotonin/serotonin agonists), **160–161**, 161f, 164t, 198, 199t
  in central nervous system, 198, 199t
  heterocyclic antidepressants affecting, 271, 271t
  mood and, 269
  receptors/effects of, 158t, 160–161. *See also under 5HT*
    antipsychotic drugs and, 261, 261t
    buspirone and, 206
    in central nervous system, 198, 199t
    ergot alkaloids and, 163
  selective serotonin reuptake inhibitors affecting, 270f, 271, 271t
  tricyclic antidepressants affecting, 271, 271t

Notes:

Notes:

صدر عن دار المنجد

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
دليل بيتس في الفحص السريري والقصة المرضية Bates' Guide to Physical Examination & History Taking, 7e (by Bickley)	د. سليمان الشحادة د. أيمن السمكري	فحص سريري	2002/10/10	750.00



لمحة عن الكتاب: هو المرجع الكلاسيكي العالمي في مجال الفحص السريري ومهاراته وتناول القصة المرضية واستجواب المريض. سوف يتعلم الدارس من خلاله القدرة على إلقاء السؤال الصحيح وفهم الجواب. تم عرض الكتاب عن طريق مقاربة واضحة وسلسة حيث يحافظ الكتاب على طريقته المميزة المؤلفة من عمودين. الأيمن يوضح كيفية الفحص وتقنياته والأيسر يشرح الشذوذات الشائعة والتفسيرات المحتملة. يوجد في نهاية كل فصل جداول عن الشذوذات المختلفة تمكن القارئ من المقارنة فيما بينها. الكتاب 732 صفحة من القطع المتوسط ويحتوي على 1200 شكل توضيحي متميز بتجليد فني فاخر.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
موجز دليل بيتس في الفحص السريري والقصة المرضية Bates' Pocket Guide to Physical Examination & History Taking, 3e (by Bickley)	د. محمد فداء الهاشمي د. زكوان القوتلي	فحص سريري	2003/1/6	175.00



لمحة عن الكتاب: هذا الكتاب الموجز هو مختصر للمرجع الموسع «دليل بيتس في الفحص السريري والقصة المرضية»، ومع أنه موجز في محتواه لكنه يتميز بالشمولية للأبحاث التي يغطيها. يحافظ الكتاب على الإطار العام للمرجع الأم من حيث تقديمه للمعلومات بطريقة العمودين اللذان يوضحان كيفية إجراء الفحص والموجودات الشائعة المحتملة. إنه الكتاب الأفضل من أجل مراجعة سريعة للفحص الفيزيائي ومقابلة المريض. الكتاب 254 صفحة من القطع الصغير مزود بـ 320 شكل توضيحي متميز بتجليد ذهبي مع حافظة.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
سيسل. أساسيات الطب الباطني Cecil Essentials of Medicine, 5e (by Andreoli et al)	د. زكوان القوتلي د. أيمن السمكري وآخرون	داخلية	2003/5/1	750.00



لمحة عن الكتاب: أكثر من عشرين سنة خلت كان 'سيسل. أساسيات الطب الباطني' هو الاسم الموثوق والمحترم في مجال الطب الباطني. وتتابع الطبعة الجديدة هذا الميراث القيم عن طريق إرسائها لقواعد التشخيص والمعالجة الفعالين، وذلك من خلال تقديم المعلومات الأساسية والضرورية (بعيداً عن التفاصيل غير اللازمة) في إطار سهل القراءة والتعامل.

- يحتوي المرجع على أفضل وأحدث وأوثق المعلومات.
- يبتدئ كل قسم بتلخيص للعلوم الأساسية ذات الصلة بالبحث، بحيث يعطي القارئ مراجعة موسعة لهذه العلوم التي لا بد منها قبل البدء بالدراسة السريرية.
- يضم 400شكل وعدد من الخوارزميات والأشكال والجداول، وذلك لإيضاح المفاهيم وتسهيل التعلم.
- الكتاب 1028 صفحة من القطع المتوسط متميز بتجليد فني فاخر.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
أسئلة متعددة الاختيارات في أمراض الأذن والأنف والحنجرة MCQs in Otolaryngology	د. منير حسن وآخرون	أذنية	2003/8/17	180.00



لمحة عن الكتاب: يحتوي هذا الكتاب على 1590 سؤالاً، مرتبة في 318 قسم، في كل منها 5 عبارات مستقلة صحيحة/خاطئة. وقد تمت تغطية جميع المناطق الرئيسية في أمراض الأذن والأنف والحنجرة، والأسئلة مرتبة حسب المواضيع في 5 مقاطع: الأذن، الأنف والجيوب، الحنجرة والشجرة القصبية الرغامية، الفم، البلعوم والمري، بالإضافة إلى عدة نقاط عامة و ذات صلة. الكتاب 257 صفحة من القطع الصغير.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
التقييم الذاتي ومراجعة البورد لكتاب هاريسون - مبادئ الطب الباطني **Harrison's Principles of Internal Medicine: PreTest Self-Assessment & Board Review, 15e (by Stone)**	د. سعيد الحبش	داخلية	2004/2/17	**350.00**

لمحة عن الكتاب: إن كتابنا هذا هو من الكتب ذائعة الصيت في مجال الأسئلة والمراجعة بالنسبة لطلاب الطب، ومقيمي الطب الباطني، والأطباء المختصين. لقد صُمم الكتاب وذلك لتزويد الأطباء بأداة شاملة وملائمة من أجل التقييم الذاتي والمراجعة للطب الباطني. وعلى الرغم من انه يجب أن يكون مفيداً بشكل خاص للمقيمين الذين يحضرون لامتحان البورد الأمريكي للطب الباطني وللمقيمين الذين يحضرون لفحص إعادة الحصول على الشهادة، إلا أنه مفيدٌ أيضاً لمقيمي الداخلية، وممارسي طب الأسرة، والأطباء الممارسين الآخرين المهتمين بالمحافظة على مستوىً عالٍ من المنافسة في الطب الداخلي. الكتاب 394 صفحة من القطع الكبير يضم 40 شكل توضيحي.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
أساسيات التشخيص والمعالجة **Essentials of Diagnosis and Treatment, 2e (by Tierney)**	د. مراد الصباغ	داخلية	2003/8/10	**200.00**

لمحة عن الكتاب: استعمل «أساسيات التشخيص والمعالجة» كمرجع سريع خلال وجودك في الأجنحة وفي عيادتك أيضاً.
- معلومات موجزة عن التشخيص والمعالجة لأكثر من 500 مرض طبي - مرض واحد في كل صفحة - يغطي كافة حالات الميادات الخارجية والداخلية - يشتمل على الأمراض الداخلية بالإضافة لاختصاصات أخرى رئيسية - لا بد منه لطلاب الطب والمقيمين والممارسين والممرضات. الكتاب 498 صفحة من القطع الصغير.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
واشنطن مانيول - الدليل العلاجي في الطب الباطني **The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30e (by Dept of Medicine, Wash Univ)**	د. باسل أحمد د. أحمد الأحمد وآخرون	داخلية	2003/9/22	**390.00**

لمحة عن الكتاب: اكثر من اربعين سنة خلت كان «واشنطن مانيول، الدليل العلاجي في الطب الباطني» المرجع القياسي في مجاله. ويتابع هذه الطبعة اتباعها للميزات الكلاسيكية وهي الشكل سهل الاستعمال، والترتيب المنطقي لأجهزة الجسم، بالإضافة إلى التدبير الأحدث للاضطرابات الطبية الشائعة. يركز هذا الكتاب على آخر المعايير المتبعة في العلاج والرعاية. وهو يعطي التفاصيل الرئيسية اللازمة لكي تكون قادراً على تامين الرعاية الممتازة لمرضاك، وذلك ضمن إطار يضمن لك الوصول السريع للمعلومات المطلوبة. الكتاب 697 صفحة من القطع الصغير.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
الوجيز في الطب السريري **Oxford Handbook of Clinical Medicine, 5e (by Longmore**	د. طلال نقار	داخلية	2003/12/16	**450.00**

لمحة عن الكتاب: لم يستطع أي كتاب آخر أن يدخل قلوب وعقول وجيوب الأطباء، وطلاب الطب بقدر ما استطاع كتابنا هذا ذلك. إن إعادة صياغة وبناء هذه الطبعة سوف تبقي القراء في المقدمة، وذلك من حيث مهمتهم ودورهم في نقل الطب النظري إلى جانب سرير المريض. لقد تمت مراجعة الكتاب كاملاً، وإضافة العديد من الفصول وتوسيع بعضها الآخر، بالإضافة لآلاف التحديثات، ولهذا كله فإن هذا الكتاب «لا بد منه» لكل أولئك الذين يملكون صحة مرضاهم في أيديهم. الكتاب 860 صفحة من القطع الصغير ويضم 100 شكل توضيحي بتجليد فاخر من البلاستيك الحراري.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
المرجع المصور في الطب السريري **Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3e (by Forbes & Jackson)**	د. سعيد الحبش	داخلية	2004/3/27	**999.00**



لمحة عن الكتاب: إن كتابنا هذا يحافظ على تقاليد الطبعات السابقة من حيث احتوائه على 1340 من الصور الملونة التي توضح علامات وأعراضاً رئيسية شائعة، كما ترى في الممارسة العملية. وهكذا، فمن الغلاف الأمامي إلى الخلفي ستجد ما يزيد عن 1500 وسيلة إيضاح بما في ذلك صور فوتوغرافية، صور تنظيرية، صور إيكو، تخطيط قلب، وجداول تلخيصية. وبالإضافة لوسائل الإيضاح المختلفة، يعطي هذا الكتاب شروحات مفصلة مرافقة للأشكال، بالإضافة لنص مرافق مختصر، كل ذلك يمثل ملخصاً سهل الوصول للطب السريري. استعمل «المرجع المصور في الطب السريري»:

- ❖ إما كمرجع منفرد بحد ذاته، ويتمتع بسهولة الوصول للمعلومات فيه.
- ❖ أو كمرجع مصور مختصر متمم للمراجع الكبيرة المفصلة في الطب الداخلي.

الكتاب 518صفحة من القطع الكبير متميز بتجليد فني فاخر من البلاستيك الحراري.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
زولنجر. أطلس العمليات الجراحية **Zollinger's Atlas of Surgical Operations, 8e (by Zollinger)**	د. محمد هيثم قطيط د. محمد ماهر المبارك د. مجدي أبو عابد د. محمد نور الدين المرستاني	جراحة	2004/2/9	**650.00**

لمحة عن الكتاب: يتابع هذا الأطلس الرائع تميزه المعهود في هذه الطبعة الجديدة، بحيث يضيف آخر التطورات في الجراحة العامة بمختلف مجالاتها، بالإضافة للكثير من التحسينات والتعديلات التي شملت المرجع من بدايته لنهايته، حتى بدا بصورة جديدة تماماً يلاحظها من اطلع على الطبعات السابقة. يعتبر هذا الكتاب مرجعاً أساسياً «وإلزامياً» في مكتبة الأطباء الجراحين بمختلف اختصاصاتهم، وهكذا فإنه يهم أطباء الدراسات العليا والمقيمين في أقسام الجراحة بمختلف سنواتهم. وهو أيضاً هامٌ جداً للجراحين المتخرجين حديثاً وللممارسين الذين يودون الاطلاع على آخر التطورات في التكنيك الجراحي، أو لمن يرغب أن يقوم بعملية «إنعاش» لمعلوماته وإعادة ترتيبها بحيث تتحقق له الفائدة المثلى منها. الكتاب 463 صفحة من القطع الكبير مزود بـ 401شكل توضيحي ومتميز بتجليد فني فاخر من البلاستيك الحراري.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
أساسيات الحياة **Lifelines**	د. وليد قطوش	لغة إنكليزية	2003/9/16	**150.00**



لمحة عن الكتاب: يتميز الكتاب بما يلي: - إطار لغوي واضح وموجز ولكنه مع ذلك سهل التعامل - مقاربة تتيح استكشاف اللغة المقدمة فيه – نصوص تدفع على العمل - تطوير لمهارات القارئ – مفردات منهجية – تأكيد على اللفظ – قسم خاص بالقواعد. أيضاً يحتوي الكتاب على ترجمة حرفية سهلة ومبسطة وكاملة إلى اللغة العربية مع حل مدعوم بالصور باللغتين العربية والإنكليزية مما يسهل على الطالب الفهم والاستيعاب.

- ❖ الكتاب 144صفحة من القطع الكبير مزود بـ عدد كبير جداً من الأشكال التوضيحية المرفقة بالحل.

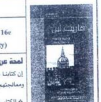
عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
المرجع في الفيزيولوجيا الطبية (غايتون) **Textbook of Medical Physiology, 10e (by Guyton)**	د. محمد الرفاعي، د. فادي محفوض وآخرون	فيزيولوجيا	يصدر قريباً	- - -



لمحة عن الكتاب: هذا المرجع هو الكتاب الافضل عالمياً في مجال الفيزيولوجيا الطبية. إنه شامل في محتواه ومع ذلك فهو مختصر بشكل يبتعد عن الإطالة والأمور غير الضرورية. يحتوي الكتاب أيضاً على لمحات رائعة من الفيزيولوجيا المرضية والتي تعتبر أساساً لفهم الأمراض وتفسير الأعراض والعلامات، ومن ثم العلاج.

- ❖ الكتاب 1064 صفحة من القطع الكبير مزود بـ 846شكل توضيحي ومتميز بتجليد فني فاخر من البلاستيك الحراري.

Notes:



عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
هاريت لين The Harriet Lane Handbook, 16e (by Johns Hopkins University)	د. شيراز حبش، أ. د. محمود فتح الله	طب أطفال	يصدر قريباً	---

لمحة عن الكتاب: لأكثر من 50 سنة خلت كان 'هاريت لين' وما يزال المرجع المختار لأطباء الأطفال على نطاق العالم بأسره. إن كتابنا يحتوي فقط على القسم الأهم من المرجع الأصلي وهو 'الأدوية'. إن أي طبيب أطفال يقوم بوصف الأدوية للأطفال ومعالجتهم لا بد له من كتاب 'هاريت‌لين' لكي يحصل على أفضل واحدث وأوثق المعلومات.

- الكتاب 336 صفحة من القطع الصغير ومتميز بتجليد فاخر.



عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
مئة سؤال وسؤال في طب الأطفال. الجزء الأول	أ. د. محمود فتح الله	طب أطفال	1999	150.00

لمحة عن الكتاب: يضم الكتاب مجموعة رائعة ومتميزة من الأسئلة الشائعة في مجال طب الأطفال، والتي تلقيها الأمهات غالباً على مسامع المختصين. هذا الكتاب هو خبرة ثلاثين عاماً للأستاذ الدكتور فتح الله في اختصاص طب الأطفال.

- الكتاب 182 صفحة من القطع المتوسط بتجليد متميز وفاخر.



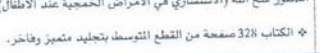
عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
مئة سؤال وسؤال في طب الأطفال. الجزء الثاني	أ. د. محمود فتح الله	طب أطفال	1999	150.00

لمحة عن الكتاب: يضم الكتاب مجموعة رائعة ومتميزة من الأسئلة الشائعة في مجال طب الأطفال، والتي تلقيها الأمهات غالباً على مسامع المختصين. هذا الكتاب هو خبرة ثلاثين عاماً للأستاذ الدكتور فتح الله في اختصاص طب الأطفال.

- الكتاب 152 صفحة من القطع المتوسط بتجليد متميز وفاخر.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
سوائل الجسم عند الأطفال	أ. د. محمود فتح الله	طب أطفال	2001	300.00

لمحة عن الكتاب: يعتبر موضوع السوائل والشواردفي طب الأطفال من المواضيع الهامة والحيوية جداً. وهكذا يتطرق الأستاذ الدكتور فتح الله (الاستشاري في الأمراض الخمجية عند الأطفال) إلى هذا الموضوع بكل دقة وإتقان



- الكتاب 328 صفحة من القطع المتوسط بتجليد متميز وفاخر.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
150مشكلة في تخطيط القلب الكهربائي 150ECG Problems, 2e (by Hampton)	د. حسان القائد	قلبية	2004/4/22	150.00

لمحة عن الكتاب: إن كتاب «150 مشكلة في تخطيط القلب الكهربائي» يزوّد القارئ بمشاكل سريرية مقدمة في صورة حالات بسيطة مع تخطيط القلب المرافق. تركّز الأجوبة المفصلة على التفسير السريري للنتائج وتعطي نصائحَ عما يجب فعله. • توجد إشارات مرجعية في كامل الكتاب تصل محتوياته بكتابي «تخطيط القلب الكهربائي الميسّر» وَ «تخطيط القلب الكهربائي في الممارسة العملية». • تم ترتيب المشاكل بشكل متدرج حسب الصعوبة. • مناسبٌ تماماً لكل ذي علاقة بتفسير تخطيط القلب. • مجموعة قيمة من 150 تخطيط ذي الاتجاهات الإثني عشر، وذلك كي يستفاد منها في الممارسة السريرية.

❖ الكتاب 312 صفحة من القطع الصغير.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
تخطيط القلب الكهربائي الميسر The ECG Made Easy, 6e (by Hampton)	د. محمد حازم سعلول د. حسام حبش	قلبية	2004/4/4	100.00

لمحة عن الكتاب: إن كتاب «تخطيط القلب الكهربائي الميسر» يقود من يستعمل تخطيط القلب الكهربائي إلى التعرف البسيط والدقيق على نماذج التخطيط الطبيعية والشاذة. وبتأكيده من البداية إلى النهاية على البساطة والتطبيق العملي، فإن هذه الطبعة الجديدة تثبت أنها «لا تقدر بثمن» لكل الطاقم الطبي والعاملين في مجال الرعاية الصحية. والذين يحتاجون إلى مستوً أساسي وواضح من المعرفة بتخطيط القلب الكهربائي.

- تأكيد جديد على تخطيط القلب الكامل ذو الاتجاهات الإثني عشر.
- تحديد كامل للنص مع إضافة شروحات أكثر شمولية. ❖ قسم جديد عن الامتحان الذاتي.

❖ الكتاب 150 صفحة من القطع الصغير ويحتوي على 110 شكل توضيحي.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
تخطيط القلب الكهربائي في الممارسة العملية in Practice, 4e by Hampton The ECG	د. سعيد الحبش	قلبية	يصدر قريباً	----

لمحة عن الكتاب: إن كتابنا هذا هو كتاب ذو توجه سريري يوضح للقراء كيفية استعمال تخطيط القلب الكهربائي في تشخيص المرضى المصابين بأمراض قلبية. يبتدأ كل فصل بلمحة موجزة عن قصة المريض وفحصه الفيزيائي، وذلك لمساعدة الطبيب في تخطيطه لكيفية استعمال الـ ECG بأذكى وأفضل طريقة.

❖ الكتاب 436صفحة من القطع الصغير مزود بـ 195 شكل توضيحي.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
بطاقات تخطيط القلب الكهربائي The ECG Cards, 3e (by Lippincott WW)	د. نائل علان. د. مازن علايا.	قلبية	يصدر قريباً	----

لمحة عن الكتاب: مجموعة كبيرة من بطاقات تخطيط القلب الكهربائي العملية، والتي تغطي طيفاً واسعاً من المعلومات، وذلك ابتداءً من أساسيات تخطيط القلب إلى تفسير تخطيط القلب ذي الاتجاهات الـ 12. يتميز بمقاربة متدرجة خطوة بخطوة، مما يساعد في إيضاح عملية تفسير التخطيط الصعبة.

❖ الكتاب 144 صفحة من القطع الصغير مزود بـ 100 شكل توضيحي بتجليد فاخر.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
كاتزنغ وتريفور. علم الأدوية للامتحان ومراجعة البورد Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review, 6e (by Trevor)	أ.د. خالد حسن	أدوية	يصدر قريباً	- - -

لمحة عن الكتاب: هو أفضل مراجع الأدوية الأساسية مبيعاً على نطاق العالم. - تم تقسيم المحتوى بحيث يلائم الطريقة المتبعة في معظم مراجع الأدوية المعتمدة. - يحتوي على أكثر من 1000 سؤال وجواب مشابهة لما يرد في امتحان USMLE.

❖ الكتاب 662 صفحة من القطع المتوسط بتجليد فاخر.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
سميث. الجراحة البولية العامة Smith's General Urology, 16e (by Tanagho)	د. مجدي أبو عابد	جراحة بولية	يصدر قريباً	- - -

لمحة عن الكتاب: هذا الكتاب الموجز والأساسي يغطي كلاً من العلوم الأساسية والمعرفة السريرية اللازمة لتشخيص ومعالجة الأمراض البولية، يركز هذا الكتاب على علمي التشريح والجنين للسبيل البولي، بالإضافة الى المسببات، الآلية الإمراضية، الموجودات السريرية، التشخيص التفريقي والمعالجة.

❖ الكتاب 757 صفحة يحتوي على 400 شكل من القطع المتوسط بتجليد فاخر.

Notes:



عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
الأمراض الجراحية . ألف سؤال وجواب مع التعليق Surgery - 1000 MCQs with Referenced Explanatory Answers	د . مصطفى النونو وآخرون	جراحة	1992/1/4 إعادة طبع بتاريخ 2004/5/10	250.00

لمحة عن الكتاب: مجموعة من 1000 سؤال وجواب في اختصاص الجراحة العامة، مع تعليقات وشروحات على كل إجابة.

❖ الكتاب 272 صفحة من القطع المتوسط.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
اساسيات امراض الأذن والأنف والحنجرة . جراحة الرأس والعنق Essential Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 8e (by Lee)	د . فادي الأكرمي، د . جيفارا اليوسف	أذنية	يصدر قريباً	---

لمحة عن الكتاب: مرجع سريع لأشيع الأمراض والاضطرابات في أمراض الأذن والأنف والحنجرة . جراحة الرأس والعنق. إنه الخيار الأول لمقيمي الأمراض الأذنية، وللأطباء الممارسين، وأيضاً لطلاب الطب المتميزين. المرجع مزود بعدد كبير من الصور الشعاعية والاشكال والجداول المختلفة

❖ الكتاب 1152 صفحة يحتوي على 207 شكل من القطع المتوسط.

عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
الوجيز في الاختصاصات السريرية Oxford Handbook of Clinical Specialties, 6e (by Collier)	د . محمد حناوي وآخرون	طب عام	يصدر قريباً	---

لمحة عن الكتاب: تغطي هذه الطبعة من كتابنا هذا جميع الاختصاصات الطبية تقريباً: التوليد والنسائية، طب الأطفال، الطب النفسي، الرعاية الأولية، الأذنية، العينية، الجلدية، التخدير، الجراحة العظمية والرضوض، وغير ذلك. إنه عبارة عن عشرة كتب في كتاب واحد، ولهذا فانه يعد من أفضل الكتب الطبية.

❖ الكتاب 852 صفحة من القطع الصغير مزود بـ 64 شكل توضيحي ومتميز بتجليد فاخر من البلاستيك الحراري.



عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
250حالة في الطب السريري Cases in Clinical Medicine, 3e (by Baliga 250)	د . بشار البوشي، د . محمد دقة	داخلية	يصدر قريباً	---

لمحة عن الكتاب: مجموعة من الحالات القصيرة مرتبة حسب الاختصاص السريري، وهي تركز على الصفات التشخيصية الرئيسية للاضطرابات والأمراض. يعتبر هذا الكتاب من أقوى وأكثر الكتب شهرة في مجال الحالات السريرية، كما أنه ملائم جداً لمن يحضرون لـ USMLE و PLAB و MRCP.

❖ الكتاب 651 صفحة يحتوي على 85 شكل من القطع الصغير بتجليد فاخر.



عنوان الكتاب	المؤلفون	الاختصاص	تاريخ النشر	السعر
الدليل في الفحص السريري (CD) A Guide to Physical Diagnosis	د . أيمن السمكري وآخرون	فحص سريري	2003/7/30	250.00

لمحة عن القرص: يعد هذا البرنامج الإلكتروني الأول من نوعه في العالم العربي، يتضمن الترجمة الكاملة لمرجع متخصص في التشخيص الفيزيائي مع صوره وأشكاله وجداوله. ولكن الأمر الأكثر أهمية فيه هو احتواؤه على فيديو الفحص السريري لكافة نواحي الجسم، حيث قام كبار أساتذة الجامعة بإجراء الفحص السريري لشخص سليم.

❖ القرص مميز بالصور الواضح.

Notes